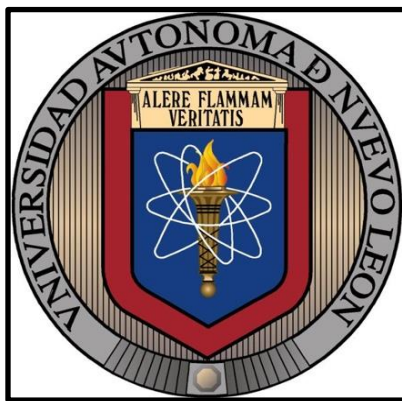


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LÉON (U.A.N.L.)

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

SUBDIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA



**“Dímero - D como marcador serológico en pacientes con
artritis séptica”.**

Por:

DR. JUAN ARTURO VILLA CHAVARRÍA

Como requisito parcial para obtener el Grado Académico de

ESPECIALISTA EN ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA

ENERO, 2020

“Dímero - D como marcador serológico en pacientes con artritis séptica”.

Aprobación de tesis (Firmas):

Prof. Dr. med. José Félix Vílchez Cavazos

Director de Tesis

Dr. C. Adrián Geovanni Rosas Taraco

Codirector de Tesis

Prof. Dr. med. Víctor Manuel Peña Martínez

Jefe del Servicio de Ortopedia y Traumatología

Prof. Dr. med. Santiago de la Garza Castro

Jefe de Enseñanza de Posgrado de Ortopedia y Traumatología

Prof. Dr. med. Carlos Alberto Acosta Olivo

Coordinador de Investigación de Ortopedia y Traumatología

Prof. Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

“Dímero - D como marcador serológico en pacientes con artritis séptica”.

Por:

Dr. Juan Arturo Villa Chavarría

Éste trabajo se realizó en el Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” bajo la Dirección del **Prof. Dr. med. José Félix Vílchez Cavazos** quien informa que la tesis presentada por el **Dr. Juan Arturo Villa Chavarría** realizada bajo su dirección, tiene las exigencias metodológicas y científicas para ser presentada.

Firmas:

Prof. Dr. med. José Félix Vílchez Cavazos

Director de Tesis

DEDICATORIA

A mis abuelos (†), Manuel y Consuelo

A mis padres, Arturo y Ma. De Jesús

A mis hermanos, Jorge y Evelyn...

Siempre están conmigo...

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. med. Víctor Manuel Peña Martínez**, Jefe del Servicio de Ortopedia y Traumatología por darme la oportunidad de ser el Jefe de Residentes, por todas las veces que confió ciegamente en mí y en mis decisiones para el bien de mis compañeros Residentes y juntos lograr una nueva organización en el servicio de Ortopedia y Traumatología, por hacerme sentir la confianza desde el primer día en que él es y seguirá siendo un Profesor disponible para el Servicio las 24 horas del día, por enseñarme la pasión de ser Ortopedista

Al **Dr. José Guadalupe Mendoza Mendoza**, Profesor del Servicio de Ortopedia y Traumatología y uno de mis tutores, por permitirme adentrarme e interesarme en la que ahora es mi especialidad, por ese primer libro que me regaló “Relato de un Naufrago” después de la entrevista que tuve con él previo a ingresar a la especialidad, por siempre ser estricto conmigo y darme retos diarios para ser el mejor además de que estoy seguro que él fue el primero en proponerme como jefe de Residentes de mi glorioso Hospital.

A mis colaboradores en esta tesis: El **Dr. med. José Félix Vílchez Cavazos**, **Dr. C. Adrián Geovanni Rosas Taraco**, **Dr. med. Santiago de la Garza Castro**, **Dr. med. Carlos Alberto Acosta Olivo**, **Dr. Jorge González Chapa** y a la **Dra. Daniela Guadalupe Rodríguez Ramírez**.

A la **Dra. Daniela Guadalupe Rodríguez Ramírez**, ya que sin ella no estaría en donde estoy, fue el motor más grande en mi residencia y la que me alentó a seguir en aquellos momentos en los que yo pensaba que ya no podía más, ella es la responsable de convertirme en un médico más humano; ya que en cuanto a trato al paciente, como el que ella brinda, no hay nadie igual, por ultimo añadir que aunque yo sé que ella no lo cree es mi inspiración a ser mejor cada día, porque yo conozco su lucha y es la más difícil que eh visto pasar a un ser humano. Gracias por todo.

A mis hermanos de yeso: **Nano, Pancho, Rodo y Zamu** quienes pasaron la odisea más grande a mi lado y que sin duda me llevo algo de cada uno, se que juntos marcamos una nueva era en la residencia de nuestro hospital debido a nuestra tenacidad y entusiasmo.

A mi maestro **Tomas Ramos hijo** el mejor residente que conocí en mi etapa de formación, me enseñó a trabajar de manera incansable, es fecha que aún lo respeto me educo en base a la disciplina

A mi buen amigo **Luis Salinas**, por tantos módulos que pasamos juntos y sobre todo por enseñarme lo poco que se operar, por darme las bases

A todos los Profesores y Residentes del Servicio de Ortopedia y Traumatología de la Facultad de Medicina y el Hospital Universitario de la U.A.N.L. por tantas enseñanzas y tanto tiempo dedicado a mi educación.

Al personal de enfermería y administrativo **A Maricruz, Lupita, Adriana, Mayleen, Blanca, Blanquita, May, Lili, Lucy, Omar, Jorge, Margarito, Chuy, Dimas, Juanjo, Juany, Mere, Anita y Karen** por hacer más fácil mi día a día en la residencia.

Además, deseo dar especiales agradecimientos a la Dr. C. Adrián Geovanni Rosas Taraco, y al Dr. Jorge González Chapa por las facilidades prestadas para la realización del presente estudio en el área de Inmunología, así como a la Química Azalea Magdalena Martínez Castilla por la ayuda prestada para la realización del ELISA para el presente estudio.

A la Universidad Autónoma de Nuevo León, mi alma mater, la máxima casa de estudios quién me ha permitido crecer y desarrollarme como médico, entrenador y como persona, muchos de mis mejores momentos los he pasado ahí mismo.

!!!!GRACIAS TOTALES...!!!!

DR. JUAN ARTURO VILLA CHAVARRÍA

INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTOS	V
INDICE	VIII
INDICE DE FIGURAS	XII
INDICE DE TABLAS.....	XIII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XIV
RESUMEN / PALABRAS CLAVE	2
ABSTRACT / KEY WORDS.....	6
INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO 1	11
MARCO TEÓRICO	11
1.1 Artritis séptica.....	11
1.2 Agentes Etiológicos.....	12
1.3 Dímero – D.....	12
1.4 Ensayo por Inmuno absorción ligado a enzimas.....	15

1.4.1 Tipos de ELISA	16
CAPÍTULO 2	17
ANTECEDENTES	17
2.1 Estudios básicos previos.....	17
2.2 Dímero – D e infección.....	17
CAPÍTULO 3	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
CAPÍTULO 4	21
JUSTIFICACIÓN.....	21
CAPÍTULO 5	22
HIPÓTESIS	22
5.0 Hipótesis	22
5.1 Hipótesis de trabajo o alterna (Ha).....	22
5.2 Hipótesis nula (H0).....	22
CAPÍTULO 6	23
OBJETIVOS.....	23
6.1 Objetivo General	23
6.2 Objetivos Específicos	23
CAPÍTULO 7	24
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	24

CAPÍTULO 8	25
MATERIALES Y MÉTODOS	25
8.1 Tipo de estudio	25
8.2 Diseño del estudio	25
8.3 Consideraciones éticas	25
8.4 Reclutamiento	27
8.5 Características y criterios de la población	28
8.5.1 Criterios de Inclusión	28
8.5.2 Criterios de Exclusión	28
8.5.3 Criterios de Eliminación	28
8.5.4 Grupo control	29
8.6 Tamaño de la población y cálculo del tamaño de la muestra	29
8.7 Lugar de referencia	30
8.9 Obtención y Procesamiento de las muestras	31
8.10 Estrategia General	31
8.11 Método de cuantificación del Dímero – D	33
8.11.1 Insumos	33
8.11.2 Titulación y preparación de estándares	35
8.12 Mediciones y desenlaces de interés	35
8.16 Análisis estadístico	37

CAPÍTULO 9	38
RESULTADOS	38
9.1 Características demográficas de la población	40
9.2 Niveles serológicos de Leucocitos, Velocidad de Sedimentación Globular, Proteína C reactiva y Dímero – D.	42
9.3 Perdidas en el seguimiento.	47
9.4 Resultados del ELISA y complicaciones.	47
CAPÍTULO 10	48
DISCUSIÓN	48
10.1 Fortalezas y Limitaciones del estudio.....	49
CAPÍTULO 11	50
CONCLUSIONES	50
CAPÍTULO 12	51
REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA	51
CAPÍTULO 13	53
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	53
CAPÍTULO 14	54
ANEXOS	54

INDICE DE FIGURAS

FIGURAS	PÁGINA
Figura 1. Esquema representativo de la formación del Dímero – D.	14
Figura 2. Esquema de ELISA Sándwich.	16
Figura 3. Fotografía de la carta de aceptación de los comités de Ética en Investigación y Comité de Investigación del Protocolo.	25
Figura 4. Áreas de Urgencias Adultos (izquierda) y Consulta externa de Traumatología y Ortopedia del Hospital Universitario (derecha).	30
Figura 5. Departamento de Terapéutica Quirúrgica.	30
Figura 6. Diagrama de flujo de la estrategia general del protocolo.	32
Figura 7. Kit de ELISA para Dímero – D.	33
Figura 8. Placa de micro titulación de 96 pocillos.	34
Figura 9. Diluyentes, anticuerpos y agentes colorimétricos contenidos en el KIT.	34
Figura 10. Incubación de las diluciones.	36
Figura 11. Organización de las muestras de plasma sanguíneo.	36
Figura 12. Pocillos de ELISA con Dímero – D.	37
Figura 13. Diagrama C.O.N.S.O.R.T. del estudio.	38
Figura 14. Esquema de asignación, seguimiento y análisis de los pacientes	39

Figura 15. Diagrama representativo de la distribución de los pacientes en el estudio por género, así como la edad media de cada grupo.	42
Figura 16. Prueba de Kruskal Wallis $P=0.0002$, Prueba comparación múltiple de Dunn para niveles séricos de Leucocitos	43
Figura 17. Prueba de Kruskal Wallis $P=<0.0001$, Prueba comparación múltiple de Dunn para PCR y VSG	44
Figura 18. Prueba de Kruskal Wallis $P=<0.0001$, Prueba comparación múltiple de Dunn para DD	44
Figura 19. Análisis de comparación múltiple preoperatorio de acuerdo con agente etiológico (Leucocitos y PCR).	45
Figura 20. Análisis de comparación múltiple preoperatorio de acuerdo con agente etiológico (VSG y DD).	46
Figura 21. Análisis de comparación múltiple posoperatorio de acuerdo con agente etiológico (Leu, PCR, VSG y DD).	46

INDICE DE TABLAS

TABLAS	PÁGINA
Tabla 1. Resumen de las variables preoperatorias, Postoperatorias y 1 mes postoperatorio en el presente estudio.	24
Tabla 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio (media y desviación estándar asociadas)	41

LISTA DE ABREVIATURAS (POR ORDEN ALFABETICO)

Ac	Anticuerpo
Ag	Antígeno
Ag-Ac	Antígeno - Anticuerpo
AR	Artritis Reumatoide
AS	Artritis Séptica
BH	Biometría Hemática
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DD	Dímero - D
DM	Diabetes Mellitus
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERCT	Enfermedad Renal Crónica Terminal
EVA	Escala Visual Análoga
EVC	Enfermedad Vascular Cerebral
HAS	Hipertensión Arterial Sistémica
IMC	Índice de Masa Corporal
KG	Kilogramo
LEU	Leucocitos
MCP	Médico Cirujano y Partero
MTS	Metro
PCR	Proteína C Reactiva
PCT	Procalcitonina
PO	Posoperatorio
SF-36	Short Form - 36
TEV	Tromboembolismo Venoso
t-PA	Activador Tisular del Plasminógeno
TVP	Trombosis Venosa Profunda
UANL	Universidad Autónoma de Nuevo León
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

“Dímero - D como marcador serológico en pacientes con artritis séptica”.



Por:

DR. JUAN ARTURO VILLA CHAVARRÍA

RESUMEN / PALABRAS CLAVE

Alumno: Dr. Juan Arturo Villa Chavarría

Candidato para el grado de Especialista en Ortopedia y Traumatología

Director: Prof. Dr. med. José Félix Vílchez Cavazos

Fecha de graduación: Febrero del 2020

Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Universitario, U.A.N.L.

Título del Estudio: Dímero - D como marcador serológico en pacientes con artritis séptica.

Número de Páginas: 81

Área de Estudio: Ortopedia y Traumatología / Cirugía Articular / infecciones / Inmunología / Marcadores Serológicos.

INTRODUCCIÓN. El diagnóstico precoz de la artritis séptica es muy importante. Pero pocos estudios serológicos muestran una agudeza diagnóstica en la artritis séptica.

Los niveles plasmáticos de reactantes de fase aguda, tales como Proteína C Reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) aumentan en respuesta al trauma, infección, inflamación y malignidad. El nivel de PCR reacciona más rápidamente y es más sensible que el de VSG.

Numerosos estudios han mostrado que los procesos infecciosos sistémicos y locales resultan en actividad del sistema fibrinolítico. Lo que actualmente ha llevado a la cuantificación de valores séricos de Dímero D (DD) y ganado atención al predecir el pronóstico en pacientes con sepsis y bacteriemia.

La cuantificación serológica de Dímero - D es una prueba simple, económica, comúnmente disponible que refleja de cerca la activación del sistema de coagulación y, de esta manera, potencialmente también la gravedad de la respuesta del huésped.

Por esta razón, el Dímero - D ha sido explorado como un marcador potencial para la estratificación de riesgo en pacientes infectados.

OBJETIVO. El Objetivo del presente estudio es determinar el valor del Dímero – D como marcador serológico diagnóstico en pacientes con artritis séptica, compararlo contra la VSG y la PCR en el diagnóstico temprano y determinar la utilidad de este en el seguimiento de pacientes con artritis séptica.

MATERIALES Y MÉTODOS. Se realizó un ensayo clínico controlado en el que se incluyeron un total de 42 pacientes (previa aplicación de consentimiento informado) los cuáles, fueron sometidos a toma de muestra de sangre periférica pre y posoperatoria al diagnóstico de artritis séptica. Los pacientes fueron divididos en dos grupos iguales (n=20) Se obtendrán de 5-10 ml (1 -2 cucharadas) de sangre total periférica con técnica aséptica al momento del diagnóstico de artritis séptica

para la cuantificación de los niveles en sangre de Dímero - D, esto durante la estancia de los pacientes en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario José Eleuterio González o en la Consulta externa del Servicio de Ortopedia y Traumatología del hospital mencionado, como parte del protocolo diagnóstico del mismo. La muestra será transportada a temperatura ambiente.

Posteriormente serán almacenadas en un congelador a una temperatura de -80 grados Centígrados por un lapso de 5 años. El almacenamiento será en el Departamento de Inmunología de la Facultad de Medicina de la U.A.N.L. con la finalidad de ser procesadas una vez obtenido el número estimado de muestras requeridas para el estudio de investigación. Posterior a este tiempo, su destino final será la eliminación de acuerdo con las leyes vigentes establecidas.

Se realizará una revisión clínica a cada uno de los pacientes a previo al egreso y al mes después de su reclutamiento para determinar la presencia de alguna complicación o secuela de la artritis séptica, esto mediante los cuestionarios WOMAC y SF-36 de salud. En el caso de que los pacientes no puedan acudir a su revisión clínica se realizará una encuesta telefónica para poder así determinar la presencia de complicaciones.

RESULTADOS. No se encontraron diferencias significativas respecto a los valores de Dímero – D entre el grupo control y los casos con artritis séptica $p = >0.05$, el resto de las variables en el estudio presentaron diferencia significativa con respecto al grupo control de manera pre como posoperatoria.

CONCLUSIONES. Se encontró diferencia significativa en todas las variables en estudio de manera preoperatorio y posoperatorio con excepción de los leucocitos en pacientes en los que no se logró aislar el agente etiológico en los cuales la diferencia no fue significativa. Por otra parte, el Dímero – D en nuestro estudio no mostro diferencias significativas, pero continúa siendo objeto de estudio en procesos infecciosos articulares.

PALABRAS CLAVE:

Dímero - D; Artritis Séptica; Velocidad de Sedimentación Globular; Proteína C Reactiva, Infección articular; Marcador Serológico; Biomarcadores; Fibrinólisis; ELISA.

PROF. DR. med. JOSÉ FELIX VILCHEZ CAVAZOS

Director de Tesis

ABSTRACT / KEY WORDS

Student: Juan Arturo Villa Chavarría M.D

Candidate for the degree of Specialist in Orthopedics and Traumatology

Director: Prof. Dr. med. José Félix Vílchez Cavazos

Graduation date: February 2020

Orthopedics and Traumatology Service, Hospital Universitario, U.A.N.L.

Study Title: Dimer - D as a serological marker in patients with septic arthritis.

Number of pages: 81

Study Area: Orthopedics and Traumatology / Articular Surgery / Infections / Immunology / Serological Markers.

INTRODUCTION. The early diagnosis of septic arthritis is very important.

But few detailed serological studies a diagnostic acuity in septic arthritis.

Plasma levels of acute phase reactants, tales as C-Reactive Protein (CRP) and Erythrocyte sedimentation rate (ESR) increase in response to trauma, infection, inflammation and malignancy

The level of CRP reacts faster and is more sensitive than that of ESR.

Numerous studies have shown that systemic and local infectious processes have demonstrated activity of the fibrinolytic system. What has currently led to the quantification of serum D-Dimer values and gained attention in predicting the prognosis in patients with sepsis and bacteremia.

Serological quantification of D-Dimer is a simple, economical, readily available test that closely reflects the activation of the coagulation system and, thus, could also be the severity of the host response.

For this reason, D-Dimer has been explored as a potential marker for risk stratification in infected patients.

OBJECTIVE. The objective of this study is to determine the value of D-Dimer as a diagnostic serological marker in patients with septic arthritis, compare it against ESR and CRP in early diagnosis and determine its usefulness in the follow-up of patients with septic arthritis.

MATERIALS AND METHODS. A controlled clinical trial was conducted in which a total of 42 patients (prior informed consent application) were included, who were subjected to peripheral blood sampling before and after the diagnosis of septic arthritis. Patients were divided into two equal groups (n = 20) 5-10 ml (1 -2 tablespoons) of peripheral whole blood will be obtained with aseptic technique at the time of diagnosis of septic arthritis for the quantification of Dimer blood levels. - D, this during the stay of the patients in the Emergency Department of the José Eleuterio González University Hospital or in the External Consultation of the

Orthopedics and Traumatology Service of the mentioned hospital, as part of its diagnostic protocol. The sample will be transported at room temperature.

Subsequently they will be stored in a freezer at a temperature of -80 degrees Celsius for a period of 5 years. The storage will be in the Department of Immunology of the Faculty of Medicine of the U.A.N.L. in order to be processed once the estimated number of samples required for the research study is obtained. After this time, your final destination will be the elimination in accordance with the established laws in force.

A clinical review will be performed on each patient prior to discharge and one month after recruitment to determine the presence of any complication or sequela of septic arthritis, this through the WOMAC and SF-36 health questionnaires. In the event that patients cannot attend their clinical review, a telephone survey will be conducted to determine the presence of complications.

RESULTS. No significant differences were found in the D-Dimer values between the control group and the cases with septic arthritis $p = >0.05$, the rest of the variables under study did show a significant difference between the control group before and after surgery.

CONCLUSIONS Significant difference was found in all the variables studied preoperatively and postoperatively with the exception of leukocytes in patients in whom it was not possible to isolate the etiologic agent in which the difference was not significant. On the other hand, D-Dimer in our study did not show significant differences, but continues to be studied in infectious joint processes.

KEYWORDS:

D-dimer; Septic arthritis; Globular Sedimentation Rate; C-reactive protein, joint infection; Serological marker; biomarkers; fibrinolysis; ELISA.

PROF. JOSÉ FELIX VILCHEZ CAVAZOS M.D. PhD.

Thesis Director

INTRODUCCIÓN

En nuestro Hospital Universitario siempre contamos con un interés creciente por el diagnóstico temprano de infecciones articulares debido a que en muchas ocasiones este es difícil lo cual resulta en un retraso en el tratamiento del paciente.

Esto debido a la pobre especificidad de los actuales métodos diagnósticos para la enfermedad

El interés surgió posterior a la importancia que estaba tomando el Dímero – D en procesos infecciosos sistémicos, así como su utilidad diagnóstica y pronóstica.

Esta Tesis va encaminada a valorar la probable utilidad como método diagnóstico del Dímero – D en pacientes con una infección local articular además de valorar si también puede brindar datos sobre pronóstico o recurrencia de infección en pacientes con diagnóstico de Artritis Séptica

Creemos de la misma manera que nuestro hospital cuenta con las instalaciones necesarias para procesar el Dímero – D en sangre motivo por el cual, se trabajara en conjunto con el servicio de Inmunología Clínica para el manejo de dichas muestras

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

1.1 Artritis séptica

La artritis séptica (AS) es una enfermedad devastadora, que en la mayoría de las ocasiones resulta en la afección funcional de la articulación de carácter irreversible. Se define como la inflamación aguda de la membrana sinovial causada por agentes infecciosos que provocan el deterioro del cartílago articular. Puede afectar todas las articulaciones del cuerpo humano, pero las más involucradas son la rodilla en el 50%, cadera 20-25% y hombro 10-15%.

La rodilla es la articulación más afectada y las vías de llegada del germen a la articulación son múltiples, donde existen en ocasiones factores predisponentes al padecimiento de esta enfermedad.

Su presentación clínica es por lo general aguda, traducida en síntomas locales como: dolor intenso de la articulación, pérdida de la movilidad articular, aumento repentino de la temperatura local e imposibilidad para la marcha, dentro de los síntomas y signos sistémicos, es frecuente detectar fiebre elevada, compromiso del estado general, además del aumento significativo de la frecuencia cardíaca y respiratoria. En ocasiones el cuadro clínico no es tan evidente, en particular en enfermos con compromiso del sistema inmunológico.

El diagnóstico temprano evita complicaciones y está basado en elementos clínicos, imagenológicos, microbiológicos y anatómo-patológicos. La estrategia de tratamiento debe ser agresiva y enfocada según el posible agente causal de la enfermedad.

1.2 Agentes Etiológicos

Los gérmenes más encontrados en la AS son los aerobios Gram positivos en el 80 % de los casos y de ellos el *Staphylococcus aureus* ocupa el 60 %, seguido de los *Streptococcus* en un 20 %. En el niño, el *Haemophilus influenzae* puede ser detectado, aunque su incidencia ha disminuido en la actualidad. En caso de *S. aureus* resistentes al tratamiento se pueden emplear antimicrobianos como el linezolid y la daptomicina. Cuando existe sospecha de infección por gérmenes Gram negativos, está justificado el uso de la ceftriaxona.

La presencia de gérmenes Gram negativos es más frecuente en pacientes con sistema inmunológico comprometido como: drogadictos, heridas contaminadas y tumores gastrointestinales, la incidencia por este tipo de microorganismo es de alrededor del 1 % y se asocian por lo general a la presencia de la *Chlamydia*.

1.3 Dímero – D

El dímero-D (DD) es el principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos (*Figura 1*). Los valores de DD plasmáticos, por lo tanto, son un índice de activación de fibrina en

la circulación. Se han demostrado niveles circulantes elevados de DD en casos, condiciones clínicas que pueden cursar con trombosis y fibrinólisis, tales como tromboembolismo venoso agudo, embarazo, traumatismo, neoplasias, sepsis, coagulación intravascular diseminada y eventos coronarios agudos.

El DD está formado por dos monómeros adyacentes unidos por un enlace de cadena cruzada. Bajo condiciones fisiológicas, se trata de un complejo no covalente con el dominio E de una unidad de fibrina de un filamento adyacente del complejo DD/E. Es formado por la acción secuencial de tres enzimas: trombina, Factor XIIIa y plasmina.

Primero, la trombina escinde al fibrinógeno produciendo monómeros de fibrina.^{3,4} Segundo, la trombina activa al factor XIII, catalizando la formación de enlaces covalentes entre los dominios D en la fibrina polimerizada. Tercero, la trombina fragmenta al plasminógeno generando la plasmina, la cual escinde las uniones cruzadas de la fibrina, liberando productos de la degradación de la fibrina y exhibiendo el antígeno del DD.

El antígeno del DD puede existir tanto sobre los productos de la degradación de la fibrina derivados de la fibrina soluble, antes de la incorporación de un gel de fibrina, como sobre la fibrina trenzada que forma el coágulo degradado por la plasmina.⁵ El fibrinógeno está formado por tres pares de cadenas de polipéptidos llamados Aa, Bb y g. Las seis cadenas están sostenidas entre sí por puentes disulfuro, siendo una de las partes finales de la molécula la región N-Terminal,

llamada región N-DSK. La región N-DSK es parte de la estructura nodular llamada dominio E. Las seis cadenas emergen de esta área de la molécula para formar dos paquetes laterales, conteniendo una cadena de cada polipéptido (Aa, Bb y g). La región terminal C de cada paquete se une para formar 2 nódulos separados llamados dominios D, quedando expuestas las cadenas a, b.⁶ Las pruebas comerciales modernas de dímero - D usan anticuerpos monoclonales que detectan un epítipo presente en el factor XIIIa-fragmento dominio D de la fibrina entrecruzada, pero no en productos de la degradación del fibrinógeno o de la fibrina no entrecruzada.

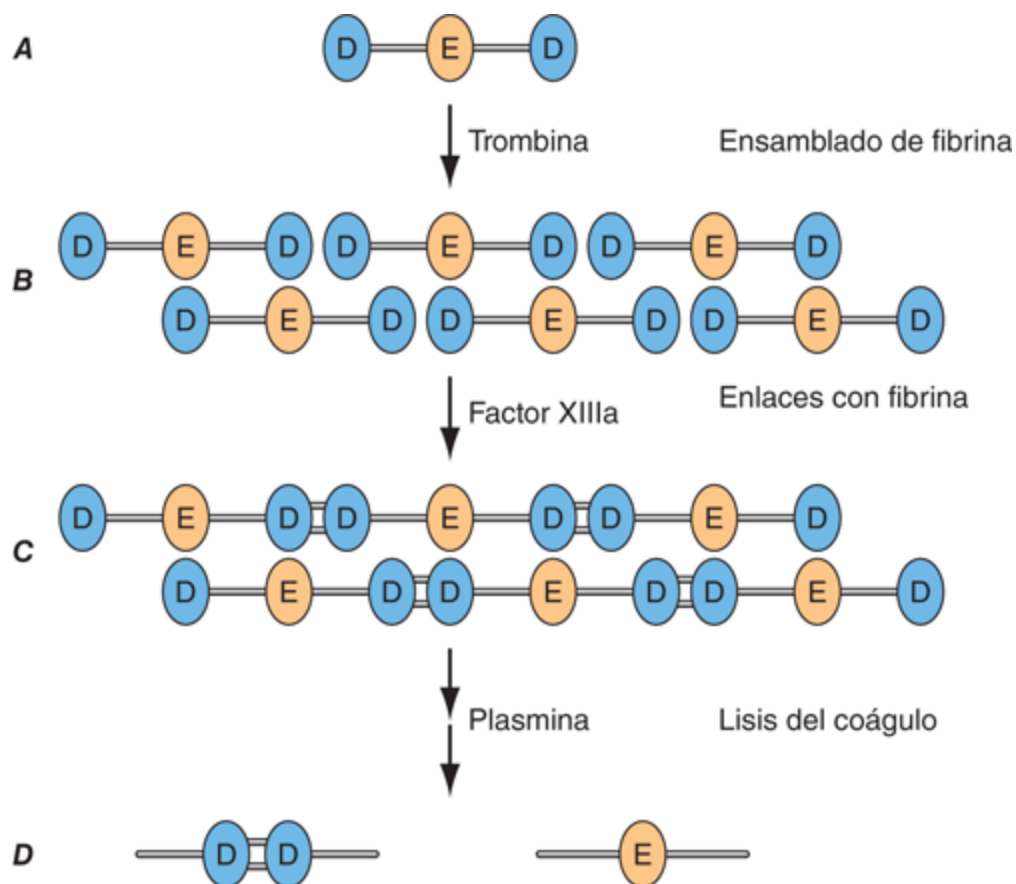


Figura 1. Esquema representativo de la formación del Dímero – D

1.4 Ensayo por Inmuno absorción ligado a enzimas

Las siglas por las que se conoce al *ensayo por inmuno absorción ligado a enzimas* son **ELISA** (en inglés ***enzyme-linked immunosorbent assay***). Se trata de una técnica de laboratorio que fue diseñada por científicos suecos y holandeses en 1971, que permite detectar pequeñas partículas llamadas ***antígenos (Ag)***, que habitualmente son fragmentos de proteínas. La identificación es específica, es decir, consigue que pequeños segmentos de proteínas destaquen y no puedan ser confundidas con otras.

Molécula de anticuerpo inmunoglobulina con antígeno

Para poder identificar los antígenos se utilizan moléculas con dos componentes acoplados: un ***anticuerpo (Ac)***, (que se une al antígeno de forma específica) y una ***enzima*** (que se activa y señala la unión al antígeno). Antes del descubrimiento del ELISA se utilizaban moléculas radioactivas en vez de enzimas, lo que suponía un riesgo añadido innecesario en el laboratorio y un mayor coste.

Gracias a esta técnica se han podido realizar estudios científicos en campos como la biología, la bioquímica y la medicina. En el hospital se utiliza principalmente para identificar gérmenes agresores que se encuentran en la sangre, orina, esputos, etcétera. La técnica pronto se generalizó con el empleo de equipos simples y muy baratos que se utilizan todavía hoy en muchos centros diagnósticos de todo el mundo.

1.4.1 Tipos de ELISA

ELISA directo: es la forma más básica de realizar la técnica. Consiste en recoger una muestra a estudiar y ponerla en un pocillo (un recipiente pequeño) en frente de una muestra igual pero contaminada con el germen a estudiar, y otra muestra en la que se sabe que no hay germen. Se aplica el anticuerpo con la enzima en los tres pozos y se compara la muestra a estudio con las otras dos.

ELISA indirecto: se realiza de forma similar al ELISA directo, pero en este caso se añade primero un anticuerpo sin enzima y después uno con enzima. De esa forma, la señal que emite el enzima es mucho más potente y la prueba es más sensible.

ELISA sándwich: en este caso en los pocillos primero se añade un anticuerpo y después la muestra, para que los antígenos queden ya retenidos en el fondo del pozo. Después se añade el anticuerpo con la enzima. Es la forma más eficaz de realizar la prueba.

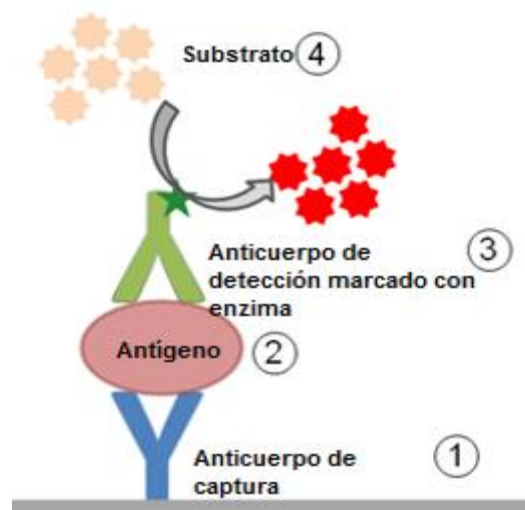


Figura 2. Esquema de ELISA Sándwich

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES

2.1 Estudios básicos previos

A manera de introducción en el pasado el Dímero – D era utilizado para tamizaje de enfermedad tromboembólica pero fue abandonado por su pobre especificidad [7], [8].

Numerosos estudios han mostrado que los procesos infecciosos sistémicos y locales resultan en actividad del sistema fibrinolítico [9], [10]. Lo que actualmente ha llevado a la cuantificación de valores séricos de Dímero D y ganado atención al predecir el pronóstico en pacientes con sepsis y bacteriemia [11][12].

Además, en un estudio en caballos demostró elevación de los niveles de dímero D en líquido sinovial. [10]

2.2 Dímero – D e infección

En otro estudio se demostró que los niveles elevados de dímero D son un marcador temprano de mortalidad en etapas tempranas en estados de sepsis e infección. Además el nivel de admisión de Dímero - D predice la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en endocarditis [13] y pacientes críticamente enfermos [14]sin Coagulación Intravascular Diseminada (CID) manifiesta.

Amaral y colaboradores demostraron que el Dímero - D así como otros biomarcadores relacionados con la coagulación aumentan significativamente durante la sepsis y especialmente cuando se desarrolla coagulación intravascular diseminada (CID) [15]

La cuantificación serológica de Dímero - D es una prueba simple, económica, comúnmente disponible que refleja de cerca la activación del sistema de coagulación y, de esta manera, potencialmente también la gravedad de la respuesta del huésped.

En una serie realizada por goebel y colaboradores los niveles serológicos elevados de Dímero - D parecen ser un marcador temprano de una mayor mortalidad en pacientes fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con bacteriemia comprobada por cultivo. Ayudan además a identificar pacientes con bacteriemia con alto riesgo de mortalidad hospitalaria

Según los resultados de Rodelo y colaboradores sugieren que altos niveles de Dímero -D se asocian con la mortalidad a los 28 días en pacientes con infección o sepsis identificados en el servicio de urgencias. Además, los valores de Dímero - D podrían ser extremadamente útiles para identificar pacientes que podrían ser objetivos potenciales para intervenciones terapéuticas[16]

Por esta razón, el Dímero - D ha sido explorado como un marcador potencial para la estratificación de riesgo en pacientes infectados [17]

CAPÍTULO 3

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico precoz de la artritis séptica es muy importante. Pero pocos estudios serológicos muestran una agudeza diagnóstica en la artritis séptica. [1]

Los niveles plasmáticos de reactantes de fase aguda, tales como Proteína C Reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) aumentan en respuesta al trauma, infección, inflamación y malignidad[1], [2]

El nivel de PCR reacciona más rápidamente y es más sensible que el de VSG.

Uno de los estudios más importantes en la búsqueda de biomarcadores fue realizado por Lenski y su equipo de trabajo, quienes analizaron a 719 pacientes, encontrando que la cantidad de leucocitos y los valores de lactado deshidrogenasa en líquido sinovial, así como la PCR en suero son los mejores marcadores inflamatorios que ayudaban al diagnóstico de la artritis séptica [3].

Algunos estudios compararon PCR y otros marcadores inflamatorios como la procalcitonina (PCT)[4] Un péptido precursor derivado de la hormona calcitonina demostrando que los niveles de procalcitonina circulante aumentan en diversas formas de inflamación e infecciones.[5] Además la precisión diagnóstica de PCT no

se ve alterada por el uso de esteroides, mientras que el aumento de otros marcadores inflamatorios como PCR si se ve atenuada por ellos.[6]

Taher y colaboradores investigaron en seres humanos un biomarcador sensible y específico para diferenciar una artritis infecciosa de una artritis no infecciosa[1]. Para ello, tomaron en cuenta varios parámetros estudiados años anteriores realizaron una curva ROC para encontrar el mejor biomarcador, siendo la procalcitonina debido a su elevación en aquellos pacientes con una artritis bacteriana. Tomando en cuenta la alta presencia de neutrófilos activados en la articulación y en circulación debido a la infección.

Debido a esta amplia gama de estudios serológicos para el diagnóstico de artritis Séptica y con su pobre especificidad se planteó en la presente Tesis al Dímero – D como un marcador probable para el diagnóstico precoz de esta enfermedad

CAPÍTULO 4

JUSTIFICACIÓN

La artritis séptica es un trastorno incapacitante, que requiere pronto diagnóstico y tratamiento. Los factores de riesgo más importantes son las enfermedades articulares subyacentes y prótesis articulares.

El Análisis microscópico, tinción de Gram del líquido sinovial y cultivo, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C Reactiva (PCR), son los marcadores diagnósticos más comunes utilizados para establecer diagnóstico de la enfermedad, a pesar de las controversias sobre su eficacia y aplicación.

La proteína C-reactiva es un marcador establecido desde hace mucho tiempo, no costoso y disponible en la mayoría de los centros médicos, utilizado para diagnosticar la presencia de inflamación e infección.

La respuesta Proteína C-reactiva no es específica y nunca puede ser utilizado como una herramienta diagnóstica única, su aplicación en enfermedades infecciosas es cuestionable.

De ahí la necesidad de realizar la búsqueda de nuevos marcadores serológicos diagnósticos en la enfermedad.

CAPÍTULO 5

HIPÓTESIS

5.0 Hipótesis

El Dímero – D se eleva en sangre de manera más temprana que los actuales marcadores serológicos utilizados en el diagnóstico oportuno de artritis séptica.

5.1 Hipótesis de trabajo o alterna (Ha)

- **Alterna / Trabajo:** No existen diferencias significativas en el uso de Dímero – D como marcador serológico en artritis sépticas comparado con PCR y VSG que permita un diagnóstico precoz, disminuyan las complicaciones asociadas a dicha enfermedad y permitan instalar un tratamiento temprano.

5.2 Hipótesis nula (H0)

- **Nula:** Existen diferencias significativas en el uso de Dímero – D como marcador serológico en artritis sépticas comparado con PCR y VSG que permita un diagnóstico precoz, disminuyan las complicaciones asociadas a dicha enfermedad y permitan instalar un tratamiento temprano

CAPÍTULO 6

OBJETIVOS

6.1 Objetivo General

Determinar el valor corte del Dímero – D como marcador serológico diagnóstico en pacientes con artritis séptica.

6.2 Objetivos Específicos

1. Determinar el valor diagnóstico en sangre de Dímero – D en artritis séptica
2. Determinar la superioridad del dímero – D comparado contra la VSG y la PCR en el diagnóstico temprano de artritis séptica.
3. Determinar la utilidad del Dímero – D en el seguimiento de pacientes con artritis séptica.
4. Valorar el valor predictivo de los niveles sanguíneos de Dímero – D para el riesgo de complicaciones en pacientes con diagnóstico de artritis séptica.

CAPÍTULO 7

VARIABLES DEL ESTUDIO

PREOPERATORIAS	POSTOPERATORIAS	1 MES POSTOPERATORIO
Edad	Cultivo	WOMAC
Género	Leucocitos Séricos	SF-36
Lateralidad	Proteína C Reactiva Sérica	
Índice de masa corporal	Velocidad de Sedimentación Globular sérica	
Antecedentes personales patológicos (DM, HAS, AR, EPOC, EVC, Asma, Cáncer, ERCT, etc.)	Dímero – D Sérico	
Antecedentes personales no patológicos	Leucocitos Séricos	
Antecedentes heredofamiliares	Proteína C Reactiva Sérica	
Articulación Afectada	Velocidad de Sedimentación Globular sérica	
Leucocitos Séricos	-----	
Proteína C Reactiva Sérica	-----	
Velocidad de Sedimentación Globular sérica	-----	
Dímero – D Sérico	-----	

Tabla 1. Resumen de las variables preoperatorias, Postoperatorias y 1 mes postoperatorio en el presente estudio.

CAPÍTULO 8

MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Tipo de estudio

Estudio de casos y controles, comparativo, prospectivo y longitudinal, realizado en un solo centro hospitalario.

8.2 Diseño del estudio

Estudio experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo y analítico contra el estándar de oro. Diseñado para probar el valor diagnóstico del Dímero - D en el contexto de una infección articular

8.3 Consideraciones éticas

El presente protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León con la clave de registro OR18-00008 (*Figura 2*). No existió ningún tipo de ganancia financiera o comercial por la realización del presente estudio por lo que los autores declaran que no tienen ningún tipo de conflicto de intereses. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en el presente estudio antes de la toma de muestras.

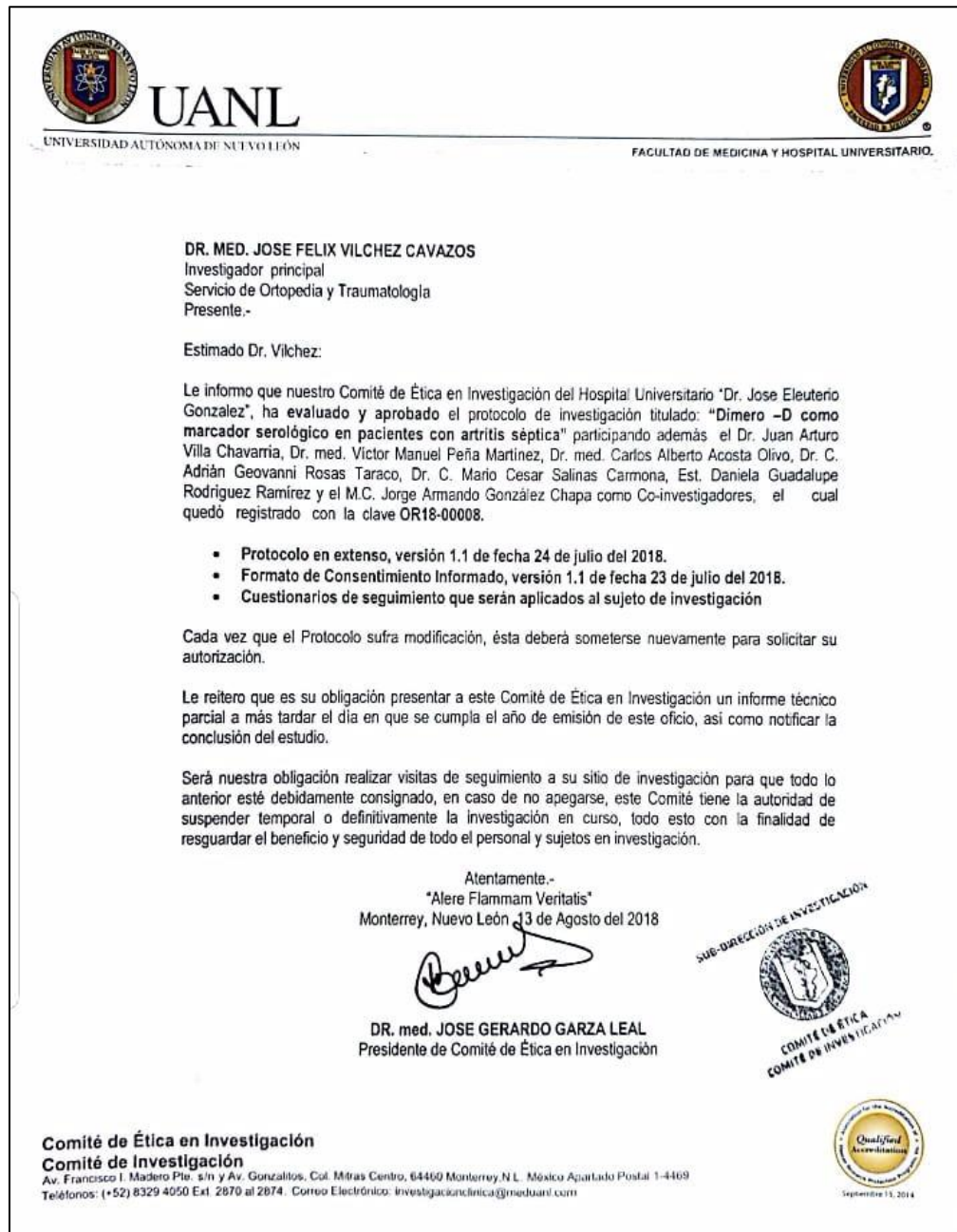


Figura 3. Fotografía de la carta de aceptación de los comités de Ética en Investigación y Comité de Investigación del Protocolo.

8.4 Reclutamiento

Los pacientes fueron reclutados activamente en la Sala de Urgencias y en la Consulta Externa (#15) del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Universitario de la U.A.N.L. de agosto de 2018 a la fecha. Cada paciente que fue internado para la realización de toma de muestra sanguínea de biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y dímero - D además fue invitado a participar voluntariamente en el estudio. El investigador principal o uno de los Co-Investigadores (excepto por Médicos Pasantes de Servicio Social o los Estudiantes de la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero) fueron los responsables de explicar minuciosamente los detalles del estudio, incluyendo los beneficios potenciales y riesgos del mismo así como responder todas las dudas que pudiesen surgir, si el paciente aceptaba participar se le pidió que firmara el consentimiento informado (ANEXO 1) en presencia de dos testigos y se realizó una nota en el expediente clínico (ANEXO 2) donde se dejó registrado su inclusión en el estudio, del mismo modo se le entregó una copia del consentimiento informado al paciente. Para fines del estudio no fue necesaria la identificación del paciente; solo su género y edad. Se generó una carpeta personal para cada paciente incluido en el presente estudio donde se concentraron sus datos personales en un formato creado para fines de este protocolo (ANEXO 3) y se le pidió que llenara una hoja de datos de información general del paciente (ANEXO 4).

8.5 Características y criterios de la población

8.5.1 Criterios de Inclusión

- Ambos Géneros
- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico clínico de artritis séptica
- Valores de Velocidad de Sedimentación globular (VSG) ≥ 20 mm/h
- Valores de Proteína C Reactiva (PCR) ≥ 1 mg/L
- Conteo de leucocitos en suero $\geq 10.0 \times 10^9$ /L

8.5.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes < 18 años
- Pacientes tratados 2 semanas antes con antibióticos
- Tratamiento con esteroides 2 semanas antes
- Pacientes con sinovitis transitoria o artritis no infecciosa

8.5.3 Criterios de Eliminación

- Baja cantidad de muestra
- Mala calidad de la muestra
- Información incompleta de expediente clínico
- Artritis no bacteriana

8.5.4 Grupo control

Para aumentar el valor de los niveles plasmáticos obtenidos de Dímero – D se decidió agregar un grupo control al estudio que cumpliera los siguientes criterios.

Criterios de inclusión a grupo control:

- Pacientes > 18 años sin importar el género, sanos o con lesión en meniscos de rodilla, sin artritis infecciosa bacteriana, artritis inflamatoria o infección sistémica conocida.

8.6 Tamaño de la población y cálculo del tamaño de la muestra

Se incluyeron un total de 42 pacientes divididos de manera equivalente en dos grupos, es decir 21 pacientes por grupo, los cuáles, fueron distribuidos Según su diagnóstico en Casos y Controles. El cálculo del tamaño de la muestra se realizó con el software PASS 2011 (NCSS, LLC, Kaysville, UT, EUA). Se realizó un cálculo de tamaño de muestra con una fórmula de estudio de prueba diagnóstica. Esperando que el Dímero-D tenga una sensibilidad del 89% en pacientes con artritis séptica. Se realizó con una confianza bilateral de 80% y una significancia de 0.2 con una potencia del 90% y una varianza de ± 10 . Este cálculo fue determinado en base a los parámetros establecidos en la literatura. Se estableció una Z alfa de 1.28.

8.7 Lugar de referencia

Los pacientes se reclutaron desde la Sala de Urgencias y/o la Consulta No. 15 del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la U.A.N.L. (Figura 3).

Los procedimientos quirúrgicos fueron realizados en el Departamento de Terapéutica Quirúrgica del Hospital Universitario de la U.A.N.L. (Figura 4).

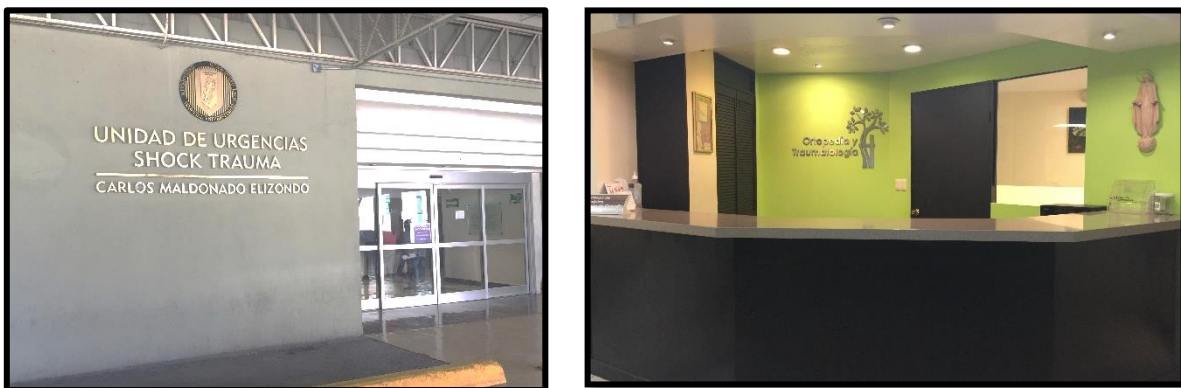


Figura 4. Áreas de Urgencias Adultos (izquierda) y Consulta externa de Traumatología y Ortopedia del Hospital Universitario (derecha).



Figura 5. Departamento de Terapéutica Quirúrgica.

8.9 Obtención y Procesamiento de las muestras

Se obtendrán de 5-10 ml (1 -2 cucharadas) de sangre total periférica con técnica aséptica al momento del diagnóstico de artritis séptica para la cuantificación de los niveles en sangre de Dímero - D, esto durante la estancia de los pacientes en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario José Eleuterio González o en la Consulta externa del Servicio de Ortopedia y Traumatología del hospital mencionado, como parte del protocolo diagnóstico del mismo. La muestra será transportada a temperatura ambiente.

Posteriormente serán almacenadas en un congelador a una temperatura de -80 grados Centígrados por un lapso de 5 años. El almacenamiento será en el Departamento de Inmunología de la Facultad de Medicina de la U.A.N.L. con la finalidad de ser procesadas una vez obtenido el número estimado de muestras requeridas para el estudio de investigación. Posterior a este tiempo, su destino final será la eliminación de acuerdo con las leyes vigentes establecidas.

8.10 Estrategia General

La estrategia para el reclutamiento toma de muestras pre y posoperatorias, almacenamiento, cirugía, alta médica, seguimiento y aplicación de encuestas por la consulta fue la siguiente (*Figura 5*).

Estrategia general

1. Diagnóstico de Artritis Séptica
2. Consentimiento informado
3. Recolección de laboratorios preoperatorios (BH, VSG, PCR Y DD)
4. Procedimiento quirúrgico
5. Recolección de laboratorios posoperatorios (BH, VSG, PCR Y DD)
6. Alta medica
7. Aplicación de escalas (WOMAC Y SF-36)

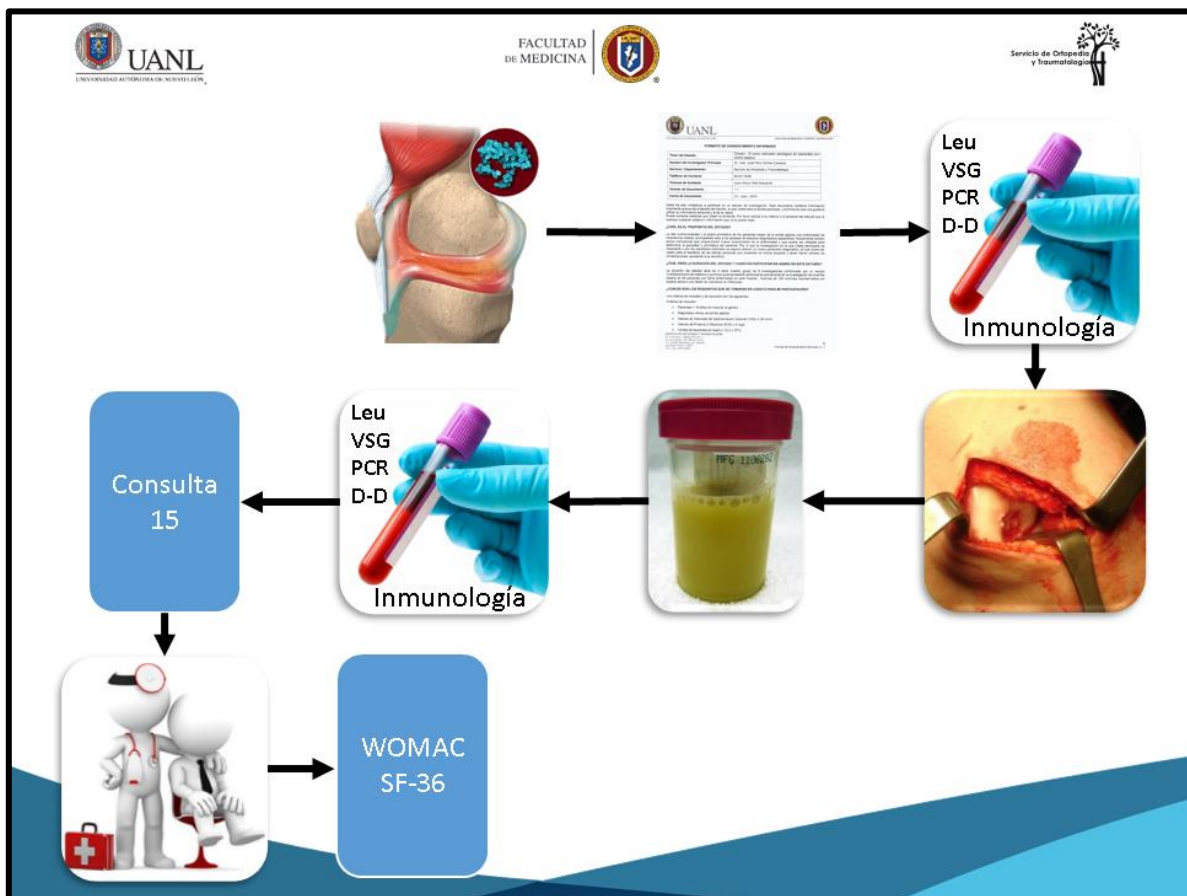


Figura 6. Diagrama de flujo de la estrategia general del protocolo.

8.11 Método de cuantificación del Dímero – D

8.11.1 Insumos

Se realizó la cuantificación de los niveles serológicos de DD mediante el método de ELISA con el “Human D-Dimer ELISA KIT” (*Figura 7*) de la compañía SIGMA-ALDRICH™ con número de lote 0129F0020 (*ANEXO 7*).

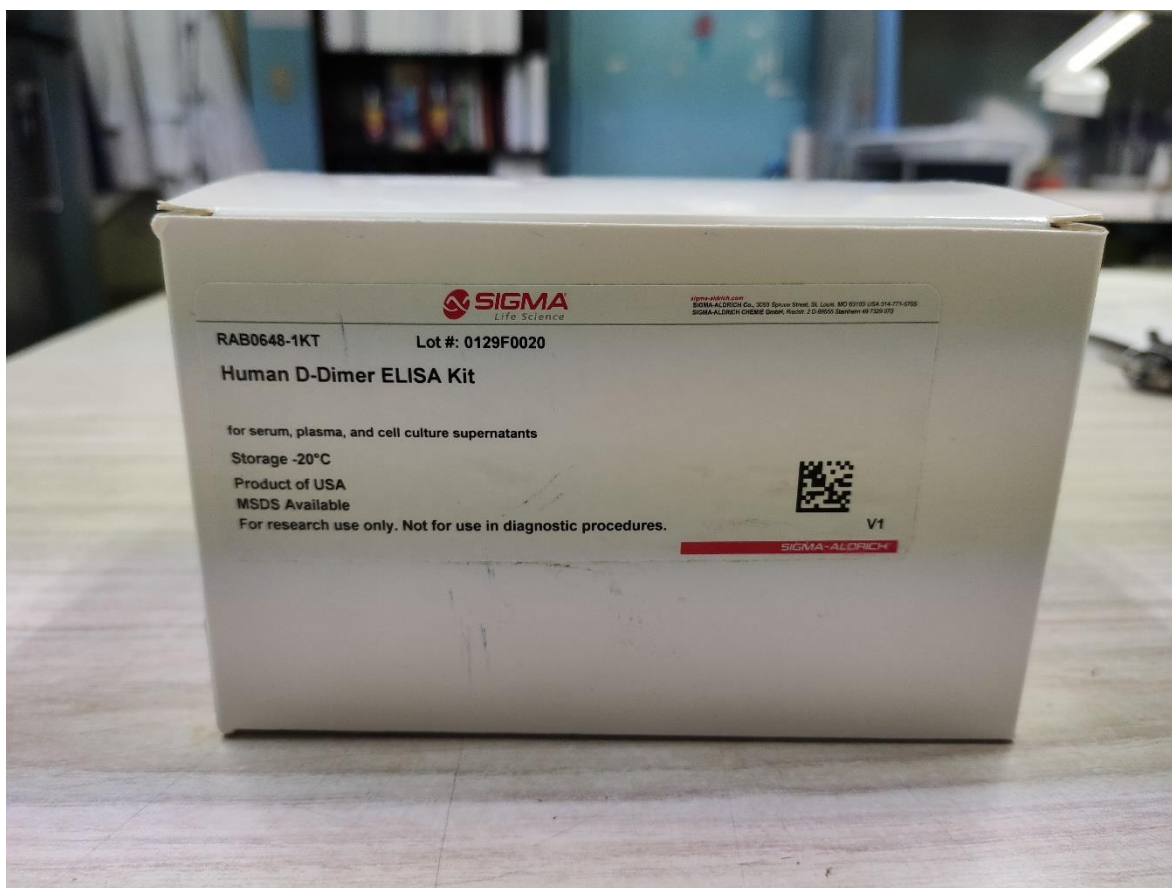


Figura 7. Kit de ELISA para Dímero - D

EL contenido del kit (*Figuras 8 y 9*) es el siguiente:

1. Placa de micro titulación de 96 pocillos (12 x 8)
2. Buffer de lavado 20x
3. Liofilizado estándar de DD humano
4. Anticuerpo de detección para DD
5. Estreptavidina – peroxidasa de rábano (HRP - Streptavidin)
6. Regente colorimétrico ELISA
7. Solución de paro ELISA
8. Buffer diluyente de ensayo ELSA (2 Piezas)

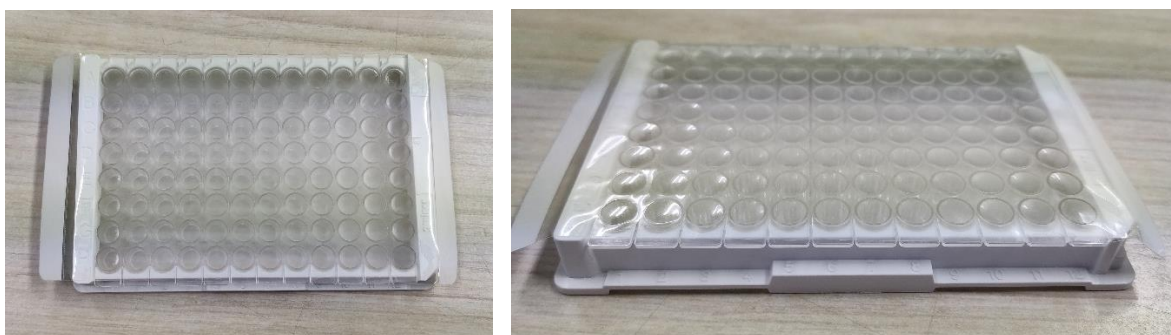


Figura 8. Placa de micro titulación de 96 pocillos



Figura 9. Diluyentes, anticuerpos y agentes colorimétricos contenidos en el KIT

8.11.2 Titulación y preparación de estándares

La cuantificación de los niveles séricos de Dímero – D fue realizada en el departamento de Inmunología por la Química Azalea Magdalena Martínez Castilla, bajo la supervisión del Dr. Jorge González Chapa y el Prof. Dr. C. Adrián Geovanni Rosas Taraco mediante el método de inmuno absorción ligado a enzimas (ELISA) siguiendo el procedimiento descrito en los ANEXOS 9 – 11

8.12 Mediciones y desenlaces de interés

La dilución utilizada fue de 1:300,000 según nuestro análisis estadístico y las sugerencias del KIT se incubó durante 2 horas y 30 minutos (*Figura 10*) y las muestras de plasma fueron organizadas previo a la realización del ELISA en 3 grupos (*Figura 11*):

1. Muestra preoperatoria de pacientes con Artritis Séptica
2. Muestra posoperatoria de pacientes con Artritis Séptica
3. Muestra de pacientes control

Una vez realizado el ELISA los complejos Ag- Ac de DD (*Figura 12*) obtenidos fueron llevados análisis fotométrico para obtener su concentración.



Figura 10. Incubación de las diluciones.

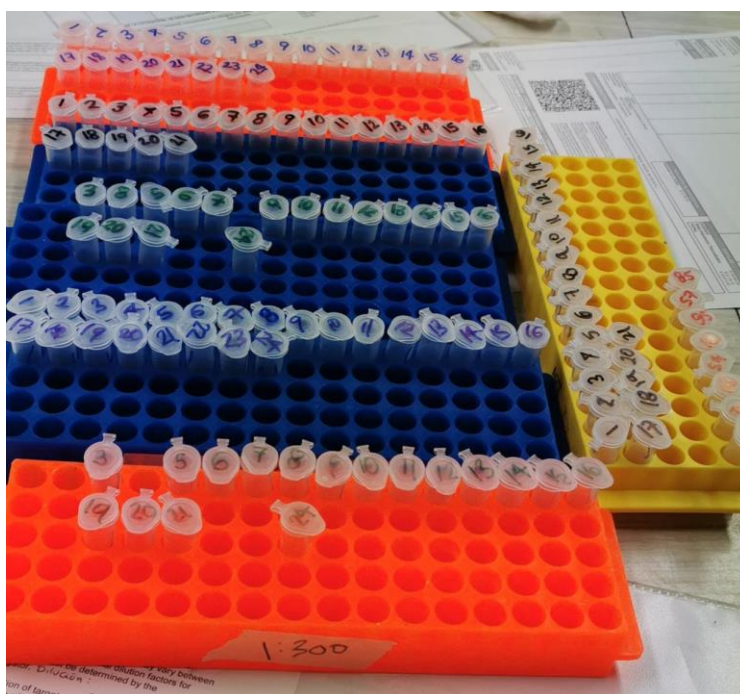


Figura 11. Organización de las muestras de plasma sanguíneo.

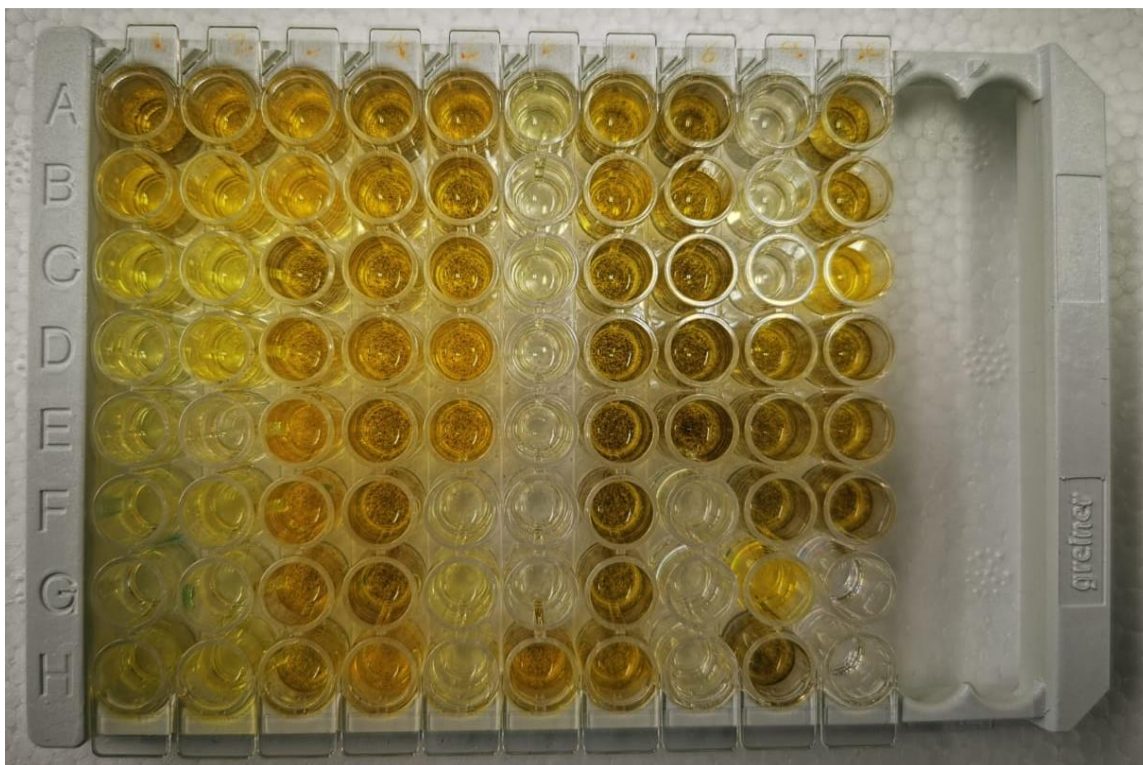


Figura 12. Pocillos de ELISA con Dímero – D.

8.16 Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron reportadas en mediana y rango Inter cuartil por previa verificación de su distribución, las variables categóricas fueron reportadas en frecuencias y porcentajes.

Para la comparación del desenlace de interés entre los casos y controles se utilizó la prueba U de Mann Whitney

Para comparación de los niveles de Dímero - D pre y posoperatorio en los casos se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Se tomo como significativo un valor de p menor a 0.05

Se utilizo el paquete estadístico SPSS statistics V 25

CAPÍTULO 9

RESULTADOS

Durante el periodo de reclutamiento, de agosto de 2018 a diciembre de 2019. En total 42 pacientes fueron reclutados y estaban programados para incluirse en la cuantificación de niveles séricos de Dímero – D en el Departamento de Inmunología de nuestra Institución. (Figura 13).

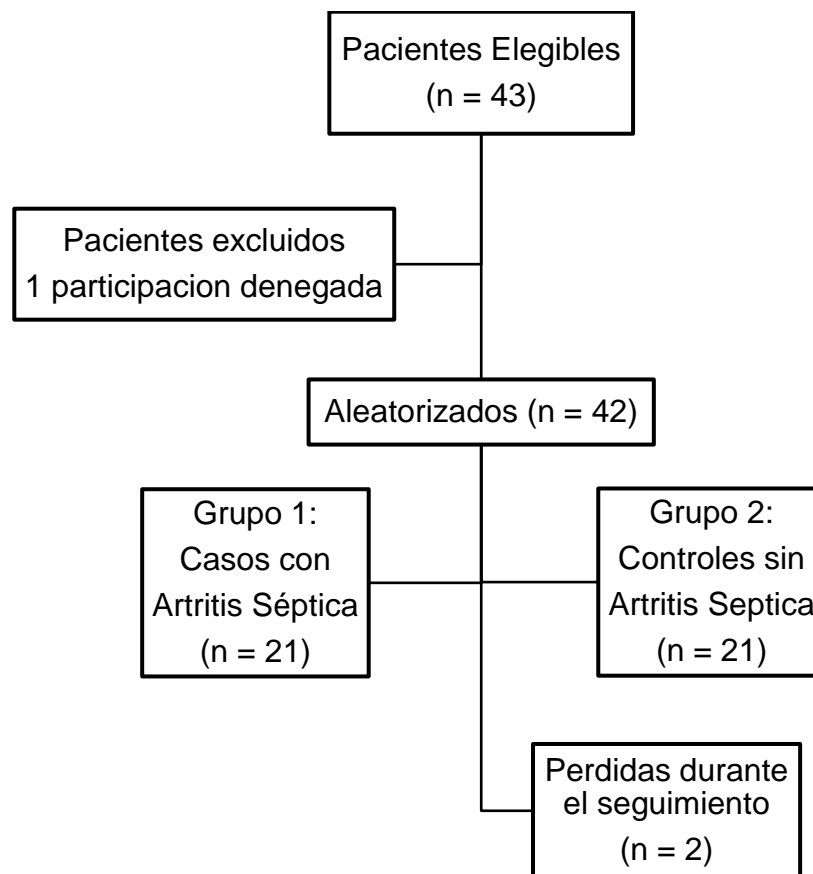


Figura 13. Diagrama C.O.N.S.O.R.T. del estudio.

Un total de 42 pacientes fueron reclutados para someterse a toma de muestra de sangre venosa periférica para cuantificación de Dímero – D sérico para posteriormente ser organizados en casos y controles de acuerdo con el diagnóstico de Artritis Séptica (Grupo 1, $n = 21$) y sujetos Sanos (Grupo 2, $n = 21$) y fueron estudiados y estudiados (*figura 14*).

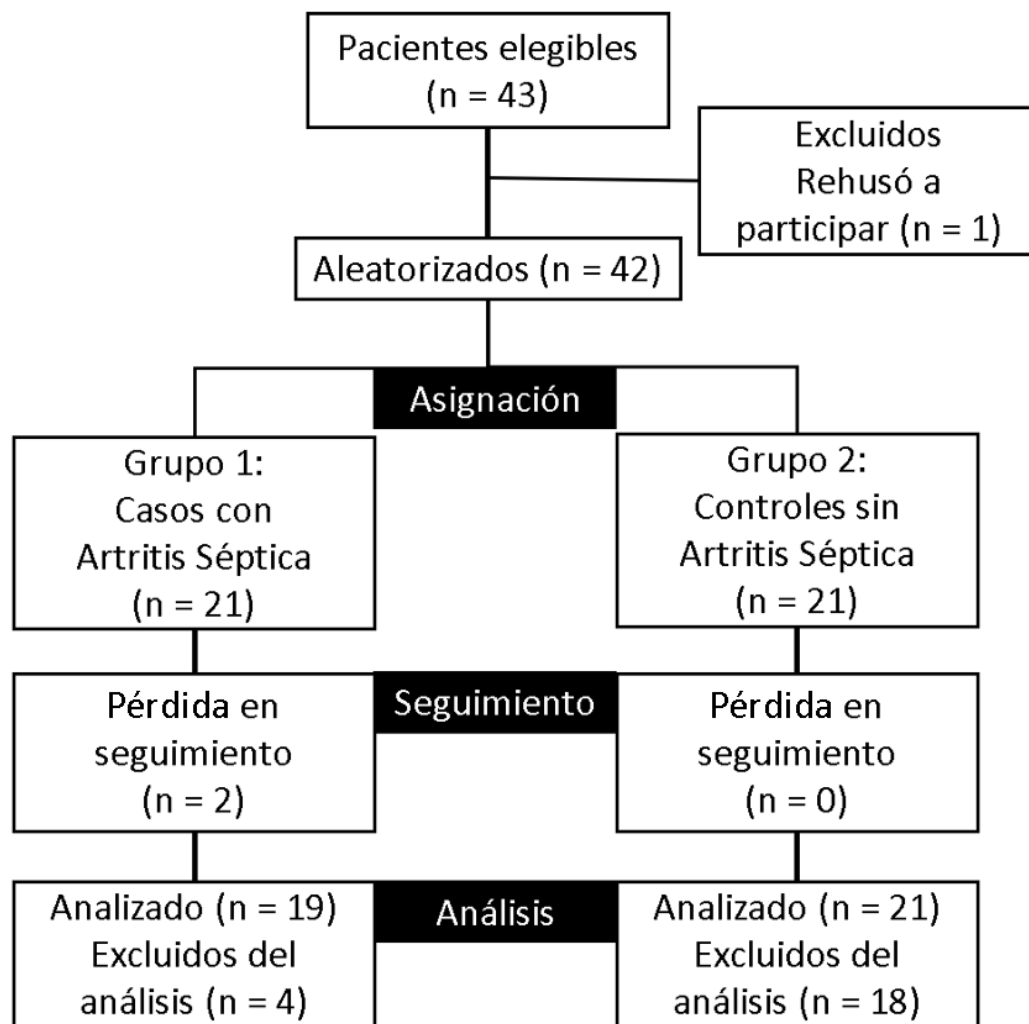


Figura 14. Esquema de asignación, seguimiento y análisis de los pacientes

incluidos en este estudio.

9.1 Características demográficas de la población

No se observaron diferencias para ninguna variable demográfica, clínica o de resultado. Las características basales para el grupo 1 incluyeron: edad, sexo, peso, talla, IMC, región anatómica, lateralidad, enfermedades básicas (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, etc.), niveles séricos pre y postoperatorios de leucocitos, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y dímero – D, agente etiológico cultivado, escala visual análoga, resultados de la encuesta SF – 36 y WOMAC. (*Tabla 2*)

Para el grupo 2 las variables incluyeron: edad, sexo, peso, talla, IMC, enfermedades básicas (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, etc.), niveles séricos preoperatorios de leucocitos, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y dímero – D. (*Tabla 2*).

La media de edad para los pacientes con artritis séptica (y la desviación estándar) fue de 57 ± 18.62 de los cuales 71.4% (15) eran del género masculino y 28.6% (6) femenino (*Figura 15*)

Mientras que la media de edad para los casos (y la desviación estándar) fue 44 ± 19.31 de los cuales 66.6% (14) eran del género masculino y 33.3% (7) femenino (*Figura 15*)

Variable	Casos (n=21)	Controles (n=21)
Edad (Media± DE)	57 ± 18.62	44 ± 19.31
Masculino	71.4%	66.66%
Femenino	28.6%	33.33%
Diabetes Mellitus	47.6%	N/A
Hipertensión Arterial	4.7%	N/A
DM+HTA	4.7%	N/A
Sin HTA/DM	42.8%	N/A
Localización	Tobillo izquierdo-4.7% Codo derecho-9.5% Hombro izquierdo-9.5% Rodilla derecha-38% Rodilla izquierda-38%	N/A
Leucocitos preoperatorios (K/I) (Media ± DE)	12.50 ± 7.4	8.04 ± 1.9
PCR preoperatorio (mg/dL) (Media ± DE)	18.19 ± 12.65	0.6 ± 0.2
VSG preoperatorio (mg/dL) (Media ± DE)	37.76 ± 10.18	16.76 ± 11.65
Leucocitos postoperatorios (K/I) (Media ± DE)	11.16 ± 4.72	N/A
PCR postoperatorio (mg/dL) (Media ± DE)	9.78 ± 7.94	N/A
VSG postoperatorio (mg/dL) (Media ± DE)	34.11 ± 10.39	N/A
Cultivos	S. Aureus-57.14% S. Coagulasa-4.76% S. Beta Hem-4.76% Negativo-33.33%	N/A
WOMAC (Media ± DE)	34.21 ± 14.32	N/A
SF36 Media ± DE)	43.50 ± 12.34	N/A

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio (media y desviación estándar asociadas)



Figura 15. Diagrama representativo de la distribución de los pacientes en el estudio por género, así como la edad media de cada grupo.

9.2 Niveles serológicos de Leucocitos, Velocidad de

Sedimentación Globular, Proteína C reactiva y Dímero – D.

Todas las variables fueron analizadas comparándolas contra los sujetos control, su asociación con un agente etiológico o no, así como entre su estado pre y postoperatorio.

Los Leucocitos séricos presentaron diferencia significativa en su comparativa preoperatoria contra los controles ($p = <0.0001$). (Figura 16).

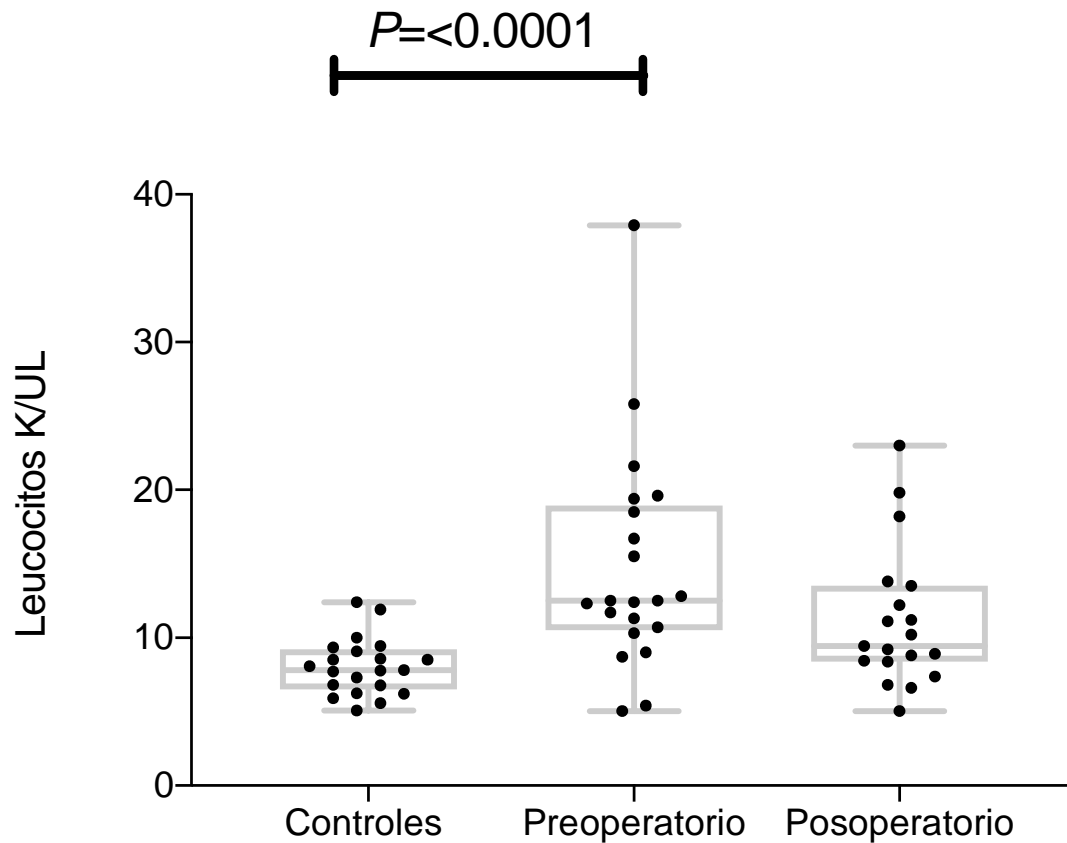


Figura 16. Prueba de Kruskal Wallis $P=0.0002$, Prueba comparación múltiple de Dunn para niveles séricos de Leucocitos (Cajas y bigotes valores mínimo a máximo con media)

Mientras que la velocidad de sedimentación globular y la Proteína C reactiva presentaron diferencia significativa tanto preoperatoria como posoperatoriamente.

Esto de acuerdo con la literatura internacional (Figura 17).

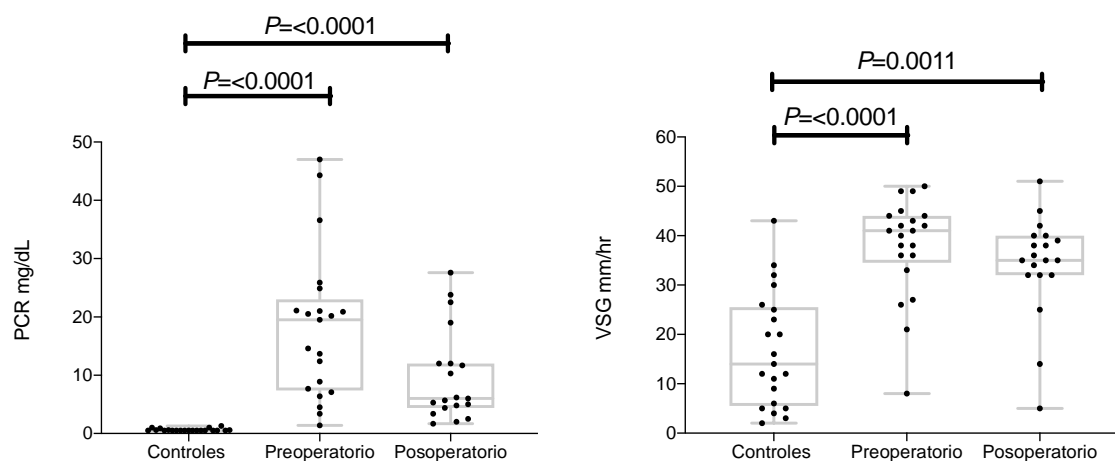


Figura 17. Prueba de Kruskal Wallis $P < 0.0001$, Prueba comparación múltiple de Dunn para PCR y VSG (Cajas y bigotes valores mínimo a máximo con media)

Para el Dímero – D no se obtuvieron diferencias significativas entre casos y controles, así como en la comparativa preoperatoria y posoperatoria de los pacientes con artritis séptica. (Figura 18).

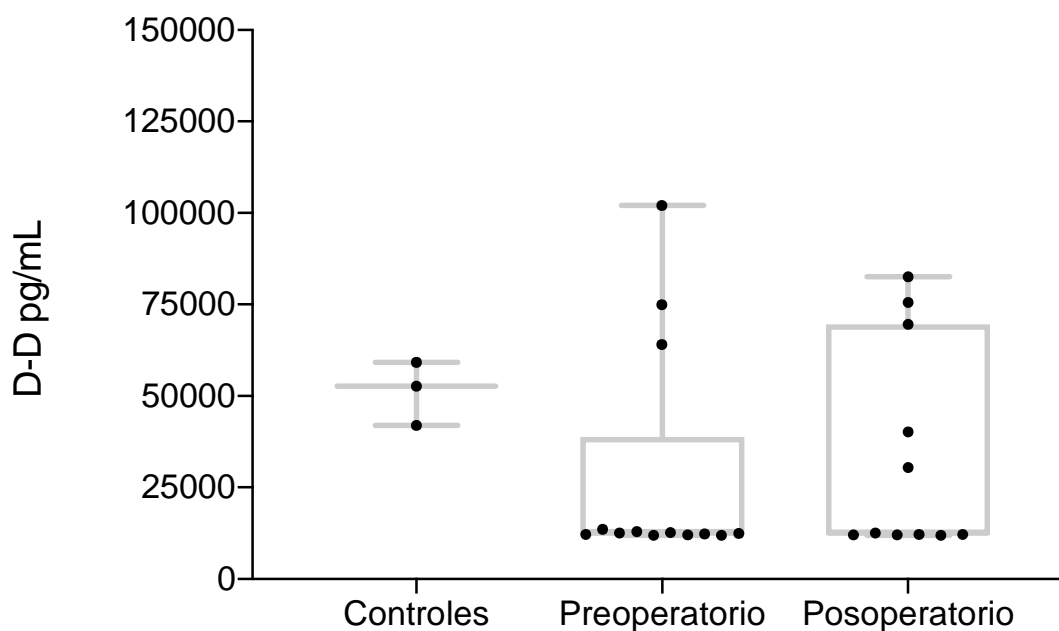


Figura 18. Prueba de Kruskal Wallis $P < 0.0001$, Prueba comparación múltiple de Dunn para DD (Cajas y bigotes valores mínimo a máximo con media)

En las pruebas de U de Mann Whitney los niveles séricos de Leucocitos, PCR y VSG. Fueron significativas tanto pre y postoperatoria comparada con los controles. Sin embargo no fue así para el Dímero – D. quien no presentó diferencia significativa entre casos y controles o niveles pre y posoperatorios. (Ver Anexos 14.2, 14.3 y 14.4)

Se realizaron pruebas de comparación múltiple entre los niveles preoperatorios y el aislamiento de agente etiológico en los cultivos de la articulación.

No se encontró diferencia significativa en los niveles de leucocitos en los casos que no se aisló agente etiológico. (Figura 19).

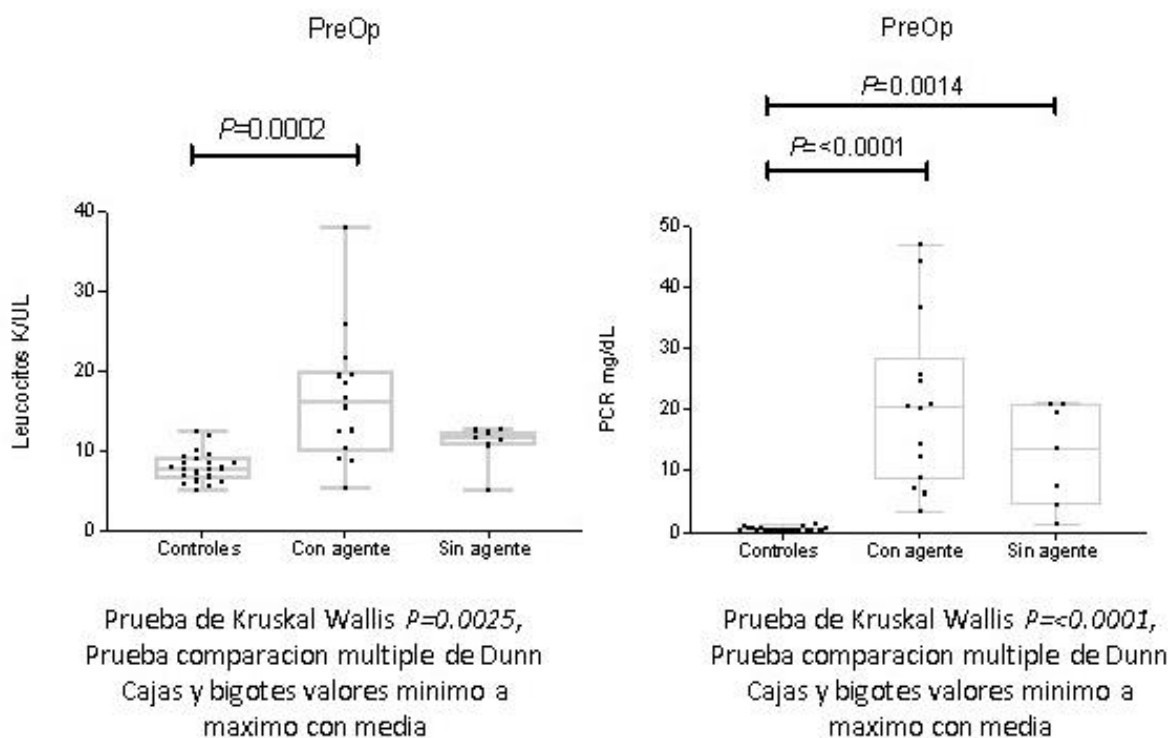


Figura 19. Análisis de comparación múltiple preoperatorio de acuerdo con agente etiológico (Leucocitos y PCR).

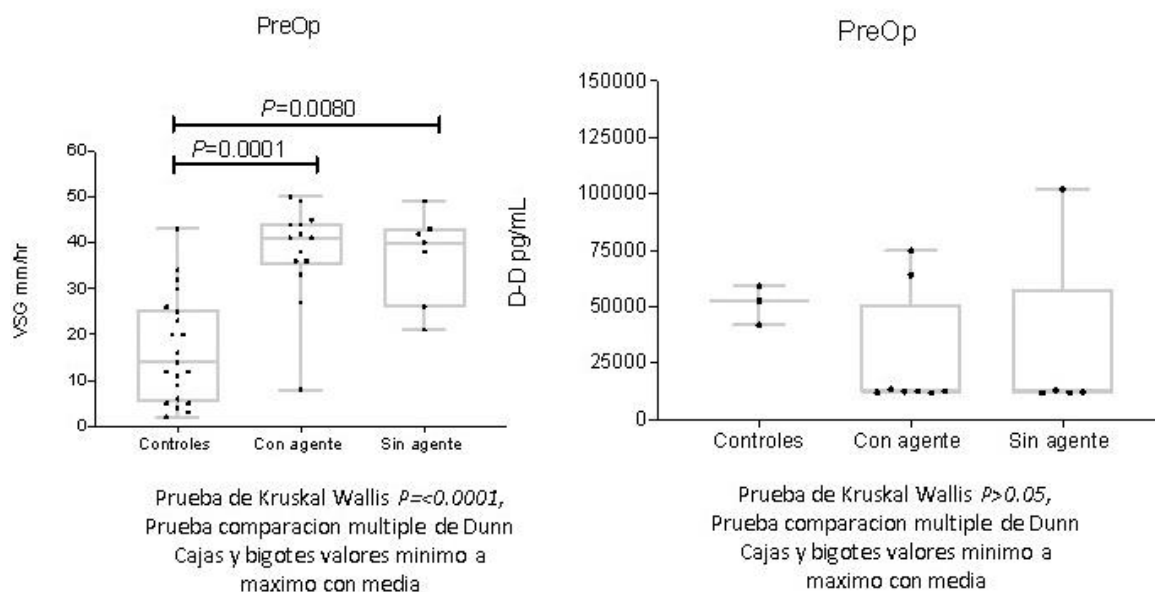


Figura 20. Análisis de comparación múltiple preoperatorio de acuerdo con agente etiológico (VSG y DD).

Al analizar el Dímero – D no se encontró diferencia significativa en ninguno de los casos (Figura 20).

Mientras que en el resto de las variables la diferencia fue significativa en todas las variables de manera preoperatoria como posoperatoria. (Figura 21).

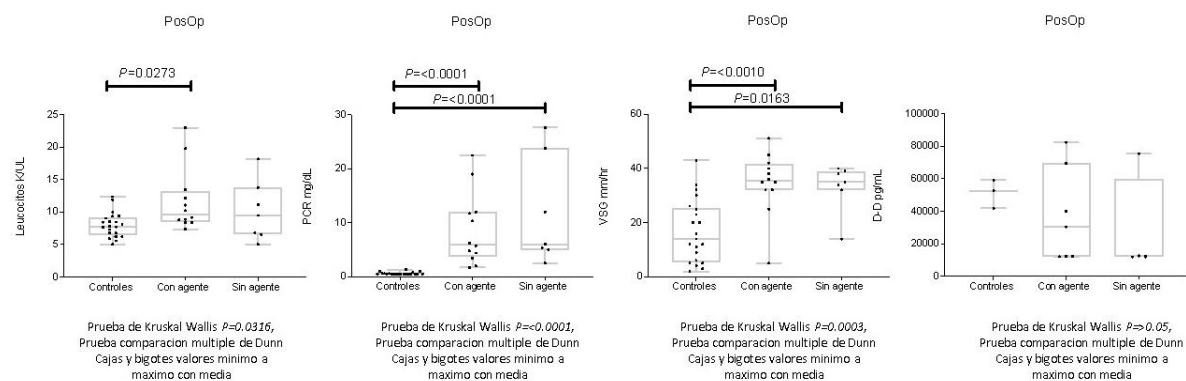


Figura 21. Análisis de comparación múltiple posoperatorio de acuerdo con agente etiológico (Leu, PCR, VSG y DD).

9.3 Perdidas en el seguimiento.

Durante el estudio se perdieron en el seguimiento 2 pacientes del grupo con artritis séptica:

1. Por alta voluntaria posterior al lavado quirúrgico
2. Deceso por Choque Séptico

En el caso de la paciente que firmo alta voluntaria se negó a dar explicaciones solo refirió alivio inmediato posterior al manejo quirúrgico de la infección articular y el segundo paciente falleció secundario a choque séptico a pesar de la intervención quirúrgica, entre los datos relevantes fue el paciente de mayor edad incluido al grupo casos (88 años) contaba con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y los siguientes niveles preoperatorios que fueron los únicos recabados antes del deceso Leucocitos = 21.6 K/UL, Proteína C Reactiva = 21.1 mg/dL y Velocidad de Sedimentación Globular = 36 mm/Hr

9.4 Resultados del ELISA y complicaciones.

Durante la realización del análisis de Dímero – D mediante la prueba de ELISA se utilizaron las diluciones mencionadas en el KIT, sin embargo, después de la incubación y análisis solo arrojaron resultados un total de 18 muestras del total analizado (40 analizadas); de las cuales 15 pertenecen al grupo 1 (Pacientes con artritis séptica) y 3 pertenecen al grupo 2 (Pacientes Controles).

A partir de estos resultados fue donde se hizo el análisis estadístico de todas las variables incluido el Dímero – D de los pacientes que arrojaron resultados (*Ver Anexo 14.15*).

CAPÍTULO 10

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que compara el descenso entre los niveles séricos de Dímero – D, Proteína C reactiva, Velocidad de Sedimentación Globular y Leucocitos en pacientes con diagnóstico de artritis séptica. El hallazgo más importante de este estudio es que la proteína C reactiva se eleva y disminuye de manera precoz comparado con la Velocidad de sedimentación globular y leucocitos.

Se encontró también que los niveles séricos de Leucocitos a pesar de que se elevan sobre los valores normales reportados en la literatura, no se modifican de manera significativa en aquellos pacientes con diagnóstico clínico de artritis séptica pero que al momento de identificar el agente causal este no se logra aislar.

El Dímero – D cuantificado de manera preoperatoria proporciona un diagnostico diferencial en las monoartritis infecciosas contra las no infecciosas, estas ultimas presentando estos valores normales de DD (Gando et al; 2013).

De manera similar a lo encontrado en infecciones peri protésicas al momento de reimplantar el dispositivo de revisión (Lenski et al: 2015).

Así mismo se ha demostrado que el Dímero – D funciona como factor pronostico en casos de infección sistémica y sepsis (Rodelo et al; 2018).

10.1 Fortalezas y Limitaciones del estudio

Las fortalezas de este estudio incluyen su diseño prospectivo, comparado contra sujetos sanos, con control estricto de variables, en ambiente comunitario, así como la inclusión de escalas de dolor y funcionales, se asilo agente etiológico en los pacientes, su diseño fue realizado para reducir el sesgo con controles sanos descartando procesos infecciosos activos.

Otra fortaleza en nuestro estudio es que contamos con la base de datos actualizada de los pacientes enrolados en el estudio, así como muestras de plasma pre y posoperatorias para posteriores cuantificaciones de Dímero – D.

Dentro de las limitaciones encontramos que el tamaño de la muestra en los que se logró cuantificar los niveles serológicos de Dímero – D fue reducido.

Otra limitación que se encontró durante el desarrollo del presente estudio fue lograr las diluciones adecuadas para cada muestra al momento de realizar la cuantificación del Dímero – D mediante el método de ELISA.

Nosotros consideramos que debido a nuestra población de estudio se debe buscar la cuantificación de los niveles serológicos de Dímero - D por otro método diferente al ELISA.

Se planea continuar con la investigación y obteniendo los niveles de Dímero – D de manera individual para obtener resultados con diferencia significativa ya que esta enfermedad aun continua sin un estándar de oro en el diagnostico

CAPÍTULO 11

CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio demuestra que los niveles de PCR responder de manera precoz comparados a los de VSG al momento del tratamiento quirúrgico de una artritis séptica, aunque ambos disminuyen de manera significativa al momento de realizar la comparación estadística.
2. Los niveles de leucocitos a pesar de elevarse en pacientes con diagnóstico clínico de artritis séptica, no lo hacen de manera significativa en aquellos donde no se logra aislar el agente etiológico.
3. Nosotros no encontramos diferencia significativa en el uso de Dímero – D como marcador serológico en artritis séptica; sin embargo, consideramos que el Dímero – D es un potencial marcador diagnóstico y pronóstico en la evaluación de los pacientes con artritis séptica.
4. El Dímero – D continúa siendo una alternativa en el diagnóstico de las monoartritis infecciosas, ya que aún no se cuenta con un estándar de oro para el diagnóstico por laboratorio de las mismas.

CAPÍTULO 12

REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

- [1] M. Talebi-Taher, F. Shirani, N. Nikanjam, and M. Shekarabi, "Septic versus inflammatory arthritis: Discriminating the ability of serum inflammatory markers," *Rheumatol. Int.*, vol. 33, no. 2, pp. 319–324, 2013.
- [2] C. J. Mathews et al., "Management of septic arthritis: A systematic review," *Postgrad. Med. J.*, vol. 84, no. 991, pp. 265–270, 2008.
- [3] M. Lenski and M. A. Scherer, "Diagnostic potential of inflammatory markers in septic arthritis and periprosthetic joint infections: A clinical study with 719 patients," *Infect. Dis. (Auckl)*, vol. 47, no. 6, pp. 399–409, 2015.
- [4] K. Maharajan et al., "Serum Procalcitonin is a sensitive and specific marker in the diagnosis of septic arthritis and acute osteomyelitis," *J. Orthop. Surg. Res.*, vol. 8, no. 1, p. 19, 2013.
- [5] M. Průcha, R. Zazula, and J. Hyánek, "Procalcitonin - The sensitive and specific marker of severe bacterial inflammation," *Anesteziol. a Neodkl. Pece*, vol. 13, no. 2, pp. 83–85, 2002.
- [6] M. Christ-Crain and B. Müller, "Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less?," *Swiss Med. Wkly. Off. J. Swiss Soc. Infect. Dis. Swiss Soc. Intern. Med. Swiss Soc. Pneumol.*, vol. 135, no. 31–32, pp. 451–460, 2005.
- [7] H. S. Khaira and J. Mann, "Plasma D-Dimer measurement in patients with suspected DVT - a means of avoiding unnecessary venography," *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, vol. 15, no. 3, pp. 235–238, 1998.
- [8] D. Kurpas, B. Mroczek, J. Brodowski, M. Urban, and A. Nitsch-Osuch, "The Diagnosis and Management of Early Deep Vein Thrombosis," *Adv. Exp. Med. Biol. Respir.*, vol. 6, no. October 2014, pp. 57–66, 2015.

- [9] S. Gando, "Role of Fibrinolysis in sepsis," *Semin Thromb Hemost*, vol. 1, pp. 392–399, 2013.
- [10] T. Ribera, L. Monreal, L. Armengou, J. Ríos, and M. Prades, "Synovial Fluid D-Dimer Concentration in Foals with Septic Joint Disease," *J. Vet. Intern. Med.*, vol. 25, no. 5, pp. 1113–1117, 2011.
- [11] J. C. Gris, S. Bouvier, E. Cochery-Nouvellon, J. L. Faillie, G. Lissalde-Lavigne, and J. Y. Lefrant, "Fibrin-related markers in patients with septic shock: Individual comparison of D-dimers and fibrin monomers impacts on prognosis," *Thromb. Haemost.*, vol. 106, no. 6, pp. 1228–1230, 2011.
- [12] M. Schwameis et al., "D-dimer and histamine in early stage bacteremia: A prospective controlled cohort study," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 26, no. 10, pp. 782–786, 2015.
- [13] O. Turak et al., "D-dimer level predicts in-hospital mortality in patients with infective endocarditis: a prospective single-centre study," *Thromb. Res.*, vol. 134, no. 3, pp. 587–592, 2014.
- [14] R. F. Trotta, S. A. Alkins, G. S. Hanzel, L. F. Diehl, and F. S. Wramaa, "D-dimer assay predicts mortality in critically ill patients without disseminated intravascular coagulation or venous thromboembolic disease," *Methods*, pp. 207–210, 1999.
- [15] J.-L. V. A. Amaral, S. Opal, "Coagulation in sepsis," *Intensive Care Med*, vol. 30, pp. 1032–1040, 2004.
- [16] J. R. Rodelo et al., "D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis," *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 30, no. 9, pp. 1991–1999, 2012.
- [17] P. J. Goebel, J. B. Williams, and R. T. Gerhardt, "A Pilot Study of the Performance Characteristics of the D-dimer in Presumed Sepsis.," *West. J. Emerg. Med.*, vol. 11, no. 2, pp. 173–9, 2010.

[1], [3]–[5], [10]–[14], [16], [17]

CAPÍTULO 13

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

El **Dr. Juan Arturo Villa Chavarría** nació en la Ciudad de San Nicolás de los Garza, N.L el 07 de junio de 1990, hijo del Contador Arturo Villa Martínez y la Sra. Ma de Jesús Chavarría Navarro. Cursó sus estudios básicos en su ciudad de origen y obtuvo el Título de Médico Cirujano y Partero por la Facultad de Medicina de la UANL en 2013, curso su servicio social en el Departamento de Cirugía General de 2013 a 2014 y la Residencia en Ortopedia y Traumatología en el Hospital Universitario de la UANL de 2016 a 2020. Es entrenador del equipo de Animación de la Facultad de Medicina de la U.A.NL. desde 2009.

Entre sus principales distinciones se encuentran el “Premio a la Excelencia en el Servicio Social en la modalidad de investigación”.

Campeón Mundial en la Internacional Cheer Union (ICU) representando a su país en 2015.

Reconocido por el Hospital Universitario “Dr. José E. González” como el mejor “Estudiante distinguido del posgrado en Ortopedia y Traumatología 2019”. Actualmente aceptado para realizar un Fellowship en Cirugía articular en el periodo 2020-2021.

CAPÍTULO 14

ANEXOS

14.1 Anexo 1. Formato de Consentimiento Informado




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Dímero - D como marcador serológico en pacientes con artritis séptica.
Nombre del Investigador Principal	Dr. med. José Félix Vilchez Cavazos
Servicio / Departamento	Servicio de Ortopedia y Traumatología
Teléfono de Contacto	83-47-19-83
Persona de Contacto	Juan Arturo Villa Chavarría
Versión de Documento	1.1
Fecha de Documento	23 - Julio - 2018

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

La alta morbilidad y el pobre pronóstico de los pacientes hacen de la artritis séptica una enfermedad de importancia médica, acompañado esto a los escasos de estudios diagnósticos específicos. Actualmente existen pocos marcadores que proporcionen nuevo conocimiento de la enfermedad y que pueda ser utilizada para determinar la gravedad y pronóstico del paciente. Por lo que la investigación en la que Usted participará es importante y con los resultados obtenidos se espera obtener un nuevo parámetro diagnóstico, el cual podrá ser usado para el beneficio de las demás personas que presenten la misma situación y tener menor número de complicaciones, ayudando a su beneficio.

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 3 años nuestro grupo de 8 investigadores conformado por un equipo multidisciplinario de médicos y químicos quienes estarán participando activamente en la investigación de la artritis séptica en 64 personas con dicha enfermedad en este hospital. Además de 128 controles representados por sujetos sanos o con lesión en meniscos no infecciosa.

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios de inclusión y de exclusión son los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores 18 años sin importar el género
- Diagnóstico clínico de artritis séptica
- Valores de Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) mayor o igual a 30 mm/h
- Valores de Proteína C Reactiva (PCR) mayor o igual a 5 mg/L
- Cuento de leucocitos en suero mayor o igual a $12.0 \times 10^9/L$


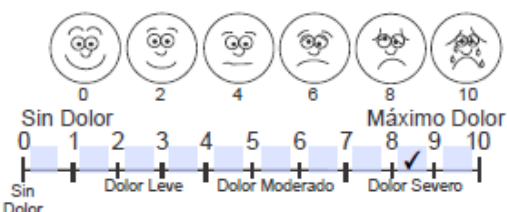


COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

SERVICIO DE ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA
 Av. Francisco I. Madero Plazuela y Av. González, Col. Mitras Centro,
 C.P. 64460 Monterrey, N.L. México Apartado Postal 1-4469 Tel. y Fax: 8347-6688
 E-mail: ortopedia@ortopedia.org

1
 Formato de Consentimiento Informado V 1.1

14.2 Anexo 2. Formato de nota de evolución de reclutamiento al protocolo.

	HOSPITAL UNIVERSITARIO “Dr. José Eleuterio González” <i>Francisco I. Madero pte. y Av. Gonzalitos s/n</i> <i>Col. Miras Centro, C.P. 64460</i> <i>Monterrey, N.L. Tel: (81) 83-89-11-11</i>	NOMBRE: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX REGISTRO: XXXXXXXX-X EDAD: XX SEXO: XX DIAGNOSTICO: XXX DEPTO. Y/O SERV.: XXX CUARTO: XXX CAMA: XXX
	Favor de escribir la nota de acuerdo a la NOM-004-SSA3-2012, numerales 6.2 al 6.2.6 (sin abreviaciones, sin faltar fecha, hora, nombre completo y firma de quien realiza)	
NOTA DE EVOLUCIÓN		
Fecha: XX/XX/XX Hora: XX:XX		
Evolución y actualización del cuadro clínico (Tabaquismo, alcoholismo, adicciones) - SOAP Resumen del interrogatorio y Estado mental (S): PACIENTE DE SEXO XXX DE XX AÑOS DE EDAD, XXXX ANTECEDENTES XXXXXXXX CON DIAGNOSTICO DE ARTRITIS SEPTICA DE XXX SE INGRESA EL DIA DE HOY PARA ARTROTOMIA Y LAVADO ARTICULAR 		
Exploración física (O): SE INVITA AL PACIENTE AL PROTOCOLO OR18-0008 "DIMERO - D COMO MARCADOR SEROLOGICO EN PACIENTE CON ARTRITIS SEPTICA" SIENDO TESTIGOS XXXXXXXXXXXX Y XXXXXXXXXXXXXXXX COMO ENCARGADOS DEL ESTUDIO DR. FELIX VILCHEZ Y EL DR. JUAN VILLA SE EXPLICAN PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO Y ACLARAN DUDAS 		
Interpretación de Estudios Auxiliares (O): LEU: K/ml PCR: mg/dL VSG: mm/Hr DIMERO - D: ng/ml	Diagnóstico (A): ARTRITIS SEPTICA DE XXX 	Signos Vitales: TA: XXX FR: XXX FC: XX Temp: XX Peso (kg): XX Evaluación del Dolor:
Susan Givens Bell: _____ (escala del dolor neonatos) FLACC (0 a 5 años): _____		
Tratamiento e Indicaciones Médica (P): (Indicar: dosis, vía y periodicidad) 1. INGRESO A SME 2. SOLICITAR ESTUDIOS PREOPERATORIOS 3. BH, VSG, PCR Y DIMERO - D 4. PASAR LA QUIROFANO AL SOLICITAR 5. _____		
Pronóstico: RESERVADO		
Médico Tratante (Nombre Completo y Firma): DR. JUAN ARTURO VILLA CHAVARRÍA CED. PROF: 8965043		
Profesor Responsable: DR. med. FELIX VILCHEZ CAVAZOS INVESTIGADOR PRINCIPAL		
000-005-R-01/17		

14.3 Anexo 3. Base de datos para captura de datos

Dímero D (D - D)						
CASOS				Comorbilidades		
#	Paciente	Edad	Registro	DM2	HTA	OTRA
1	Miguel Hernandez Soriano	73	1664622-3	1	2	
2	Antonio Hernandez Nicolas	21	1539790-5	2	2	
3	Alberto Perez Salas	54	1669086-4	1	2	
4	Miguel Gonzalez Martinez	84	1666078-9	1	1	
5	Maria Rosas Rodriguez Camarillo	59	1128651-3	2	2	
6	Victor Delabra Morales	76	1680707-9	1	2	
7	Arturo Jose Hernandez Elizarradas	54	1690858-1	1	2	
8	Esperanza Robledo Camacho	84	1474703-2	2	2	EPOC, OSTEOPOROSIS
9	Arturo Vargas Fabela	52	1697398-2	1	2	
10	Pedro Cedillo Trejo	42	1685361-4	1	2	
11	David Lopez Vazques	62	1704795-2	2	2	
12	Florencia Jijon Cruz	79	1691794-9	1	2	
13	Jose Andres Mendoza Melendez	57	1717045-9	1	2	
14	Isabel Alvarez Alvarez	45	1720690-1	2	2	DEPRESION
15	Arturo Garza Alanis	75	1728162-4	2	2	
16	Samuel Enrique Olivares mundo	28	1727246-8	2	2	
17	Martha Díaz Alvarado	79	1296783-6	2	2	
18	Yadira Martina Silva Garcia	54	1732164-4	2	2	AR
19	Jonas Coronado Cura	45	1478720-4	2	2	
20	Claudio Garcia Carrales	88	1763975-8	1	2	
21	Elías Silva Simental	49	1765676-0	1	2	

14.4 Anexo 4. Hoja frontal formato individual

OR10-00008: Dímero-D como marcador serológico en pacientes con artritis séptica.

Paciente


Nombre: _____
 Registro HU: _____
 Teléfono: _____
 Celular: _____
 Peso: _____
 Talla: _____
 AHF: _____
 APP: _____

Edad: _____
 Sexo: _____
 No. de Paciente: _____
 Tel. de Contacto: _____
 Consentimiento informado _____
 GRUPO: _____
 APNP: _____
 DM HTA AR Otro Alcoholismo Tabaquismo


Evaluaciones

	Preoperatorio	Postoperatorio	1 mes postoperatorio
Leucocitos			
PCR			
VSG			
Dímero-D			
WOMAC			
SF-36			
Cultivo			

Servicio de Ortopedia y Traumatología
Hospital Universitario "José E. González"



14.5 Anexo 5. Cuestionario de Salud SF-36



Cuestionario de Salud SF-36

1. ¿Para qué sirve?

Es un instrumento desarrollado a partir de una extensa batería de cuestionarios utilizados en el Estudio de los Resultados Médicos (Medical Outcomes Study) (MOS). Detecta tanto estados positivos de salud como negativos, así como explora la salud física y la salud mental.

Consta de 36 temas, que exploran 8 dimensiones del estado de salud: función física; función social; limitaciones del rol: de problemas físicos; limitaciones del rol: problemas emocionales; salud mental; vitalidad; dolor y percepción de la salud general. Existe un elemento no incluido en estas ocho categorías, que explora los cambios experimentados en el estado de salud en el último año.

Para su evaluación se han propuesto dos formas diferentes de puntuación:

1. El Rand Group estableció una graduación de las respuestas para cada tema desde 0 a 100. No todas las respuestas tienen el mismo valor, ya que depende del número de posibilidades de respuesta para cada pregunta.
2. El Health Institute otorga diferentes pesos específicos a cada respuesta, según unos coeficientes que no siguen una distribución lineal.

Las características de las puntuaciones son como siguen:

- A) Los temas y las dimensiones del cuestionario proporcionan unas puntuaciones que son directamente proporcionales al estado de salud; cuanto mayores sean, mejor estado de salud.
- B) El rango de las puntuaciones para cada dimensión oscila de 0 a 100.

En cuanto al cuestionario:

No está diseñado para proporcionar un índice global, aunque en ocasiones se han propuesto puntuaciones resumen de salud física y de salud mental, mediante la combinación de las respuestas de los temas.

El cuestionario detecta tanto estados positivos de salud, como negativos. El contenido de las cuestiones se centra en el estado funcional y el bienestar emocional. Su ámbito de aplicación abarca población general y pacientes, y se emplea en estudios descriptivos y de evaluación.


Existe una "versión estándar" que hace referencia al estado de salud en las 4 semanas anteriores y una "versión aguda" que evalúa la semana anterior.

El SF-36 contiene 36 temas formando 8 dimensiones (ver "tabla 1" del apartado "3.Formato").

Definición de las dimensiones y calificación de los temas:

1. **Función Física:** Grado de limitación para hacer actividades físicas tales como el autocuidado, caminar, subir escaleras, inclinarse, coger o llevar pesos y los esfuerzos moderados e intensos (10 temas).
2. **Rol físico:** Grado en que la salud física interfiere en el trabajo y otras actividades diarias incluyendo rendimiento menor que el deseado, limitación en el tipo de actividades realizadas o dificultad en la realización de actividades (4 temas).
3. **Dolor corporal:** Intensidad del dolor y su efecto en el trabajo habitual, tanto fuera de casa como en el hogar (2 temas).
4. **Salud General:** Valoración personal de la salud que incluye la salud actual, las perspectivas de salud en el futuro y la resistencia a enfermar (5 temas).
5. **Vitalidad:** Sentimiento de energía y vitalidad, frente al sentimiento de cansancio y agotamiento (4 temas).
6. **Función Social:** Grado en que los problemas de salud física o emocional interfieren en la vida social habitual (2 temas).
7. **Rol Emocional:** Grado en que los problemas emocionales interfieren en el trabajo u otras actividades diarias (3 temas).
8. **Salud mental:** Salud mental general, incluyendo depresión, ansiedad, control de la conducta o bienestar general (5 temas).

"Short form" es un instrumento que se diseñó como indicador genérico de nivel de salud para usarse en evaluaciones poblacionales y de políticas de salud. Se puede usar en conjunto con instrumentos específicos para medir resultados en práctica clínica o de investigación. Deriva del "Out Study Questionnaire". Es aplicable a una gama de problemas.



14.6 Anexo 6. Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC).**CUESTIONARIO WOMAC PARA ARTROSIS¹**

Las preguntas de los apartados A, B y C se plantearán de la forma que se muestra a continuación. Usted debe contestarlas poniendo una "X" en una de las casillas.

1. Si usted pone la "X" en la casilla que está más a la izquierda

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

indica que NO TIENE DOLOR.

2. Si usted pone la "X" en la casilla que está más a la derecha

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

indica que TIENE MUCHÍSIMO DOLOR.


3. Por favor, tenga en cuenta:

- a) que cuanto más a la **derecha** ponga su "X" **más** dolor siente usted.
- b) que cuanto más a la **izquierda** ponga su "X" **menos** dolor siente usted.
- c) **No marque** su "X" fuera de las casillas.

Se le pedirá que indique en una escala de este tipo cuánto dolor, rigidez o incapacidad siente usted. Recuerde que cuanto más a la derecha ponga la "X" indicará que siente más dolor, rigidez o incapacidad.

¹ Traducido y adaptado por E. Battle-Gualda y J. Esteve-Vives
Battle-Gualda E, Esteve-Vives J, Píera MC, Hargreaves R, Cutts J. Adaptación transcultural del cuestionario WOMAC específico para artrosis de rodilla y cadera. Rev Esp Reumatol 1999; 26: 38-45.

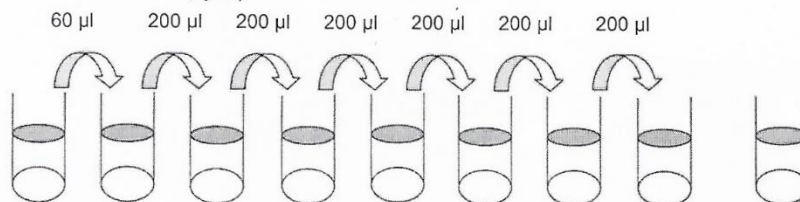
14.7 Anexo 7. Certificado del kit de ELISA para Dímero – D

		sigma-aldrich.com
Certificate of Analysis		3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103 USA Tel: (800) 521-8956 (314) 771-5765 Fax: (800) 325-5052 (314) 771-5757
Product Name	Human D-Dimer ELISA Kit for serum, plasma, and cell culture supernatants	
Product Number	RAB0648	
Lot Number	0129F0020	
Storage	Store the kit at -20°C. It remains active for up to 1 year. Avoid repeated freeze-thaw cycles. The reconstituted standard should be stored at -20°C or -70°C (-70°C is recommended). Opened microplate strips or reagents may be stored for up to 1 month at 2-8°C. Return unused wells to the pouch containing desiccant pack and reseal along entire edge.	
Components	<ol style="list-style-type: none"> Human D-Dimer Antibody-coated ELISA Plate (Item A) - RAB0648A-1EA-KC: 96 wells (12 strips x 8 wells) coated with anti-Human D-Dimer. 20x Wash Buffer (Item B) - RABWASH4 Lyophilized Human D-Dimer Protein Standard (Item C) - RAB0648C-1VL-KC Biotinylated Human D-Dimer Detection Antibody (Item F) - RAB0648F-1VL-KC HRP-Streptavidin (Item G) - RABHRP5 ELISA Colorimetric TMB Reagent (HRP Substrate, Item H) - RABTMB3 ELISA Stop Solution (Item I) - RABSTOP3 ELISA 5x Assay/Sample Diluent Buffer (Item E2) - RABELADE-15ML (2 bottles) 	
Assay/Sample Diluent Buffer dilution (Preparation, Step 2)	Assay/Sample Diluent Buffer (Item E2) should be diluted 5-fold with deionized or distilled water before use.	
Sample Dilution (Preparation, Step 3)	1x Assay/Sample Diluent Buffer (Item E2) should be used for dilution of serum, plasma, and cell culture supernatant samples. The suggested dilution for normal serum/plasma is 5,000 - 500,000 fold. For example, add 1 µl of serum/plasma into a tube with 199.0 µl Assay 1X Diluent Diluent to prepare a 200-fold diluted sample. Mix thoroughly and then pipette 1 µl of prepared 200-fold diluted sample into a tube with 499 µl 1X Assay Diluent to prepare a final 100,000 fold diluted sample.	
	* Please note that the levels of D-Dimer may vary between different samples. Optimal dilution factors for each sample must be determined by the investigator.	
	1	

14.8 Anexo 8. Preparación de las diluciones

Preparation of Standard (Preparation, Step 4)

Briefly spin a vial of Item C. Add 400 μ l 1X Assay Diluent (Item E2) into Item C vial to prepare a 500 pg/ml standard solution. Dissolve the powder thoroughly by a gentle mix. Add 60 μ l of the D-Dimer standard from the vial of Item C, into a tube with 440 μ l 1X Assay Diluent to prepare a 60 pg/ml standard solution. Pipette 400 μ l 1X Assay Diluent into each tube. Use the 60 pg/ml standard solution to produce a dilution series (Figure 1). Mix each tube thoroughly before the next transfer. 1X Assay Diluent serves as the zero standard (0 pg/ml).



		Std1	Std2	Std3	Std4	Std5	Std6	Std7	Zero Standard
Diluent volume	Item C+ 400 μ l	440 μ l	400 μ l	400 μ l	400 μ l	400 μ l	400 μ l	400 μ l	400 μ l
Conc.	500 pg/ml	60 pg/ml	20 pg/ml	6.667 pg/ml	2.222 pg/ml	0.741 pg/ml	0.247 pg/ml	0.082 pg/ml	0 pg/ml

Preparation of Biotinylated Detection Antibody (Preparation, Step 6)

Briefly spin the Detection Antibody vial (Item F) before use. Add 100 μ l of 1x Diluent Buffer (Item E2) into the vial to prepare a detection antibody concentrate. Pipette up and down to mix gently (the concentrate can be stored at 4°C for 5 days). The detection antibody concentrate should be diluted 80-fold with 1x Diluent Buffer (Item E2) and used in Procedure, step 4.

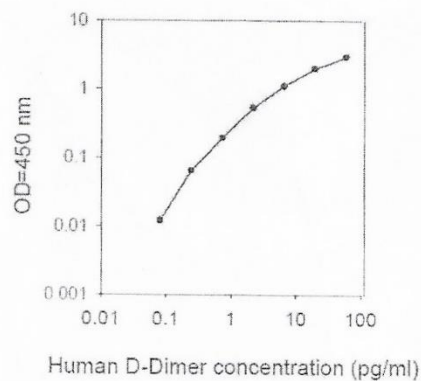
Dilution of HRP-Streptavidin Concentrate (Preparation, Step 7)

Briefly spin the HRP-Streptavidin concentrate vial (Item G) and pipette up and down to mix gently before use, as precipitates may form during storage. HRP-Streptavidin concentrate should be diluted 900-fold with 1x Diluent Buffer (Item E2).

For example: Briefly spin the vial (Item G) and pipette up and down to mix gently. Add 10 μ l of HRP-Streptavidin concentrate into a tube with 9 ml 1X Assay Diluent to prepare a 900-fold diluted HRP-Streptavidin solution (don't store the diluted solution for next day use). Mix well.

14.9 Anexo 9. Ejemplo de grafica de concentración de Dímero – D

Typical Data



Sensitivity

The minimum detectable dose of Human D-Dimer was determined to be 0.08 pg/ml.


Minimum detectable dose is defined as the analyte concentration resulting in an absorbance that is 2 standard deviations higher than that of the blank (diluent buffer).

Recovery

Recovery was determined by spiking various levels of Human D-Dimer into the sample types listed below. Mean recoveries are as follows:

Sample Type	Average % Recovery	Range (%)
Serum	126.7	108-147
Plasma	124.8	105-141
Cell culture media	106.8	74-124

14.10 Anexo 10. Boletín técnico del kit ELISA



SIGMA-ALDRICH®

sigma-aldrich.com

3050 Spruce Street, St. Louis, MO 63103 USA

Tel: (800) 521-8956 (314) 771-5265 Fax: (800) 325-5052 (314) 771-5757

email: techservice@sigma.com sigma-aldrich.com

Product Information

ELISA Kit Information

Storage Temperature –20 °C

TECHNICAL BULLETIN

Product Description

This ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kit is an *in vitro* enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative measurement of a target protein in biological samples, such as serum, plasma, cell culture supernatants, urine, and/or cell and tissue lysates (see current Certificate of Analysis for validated sample types). This assay employs a specific capture antibody coated on a 96 well plate. Standards and samples are pipetted into the wells and the target protein present in a sample is bound to the wells by the immobilized antibody. The wells are washed and a biotinylated detection antibody specific for the target protein is added. After washing away unbound biotinylated antibody, HRP-conjugated streptavidin is pipetted to the wells. The wells are again washed, a TMB substrate solution is added to the wells and color develops in proportion to the amount of target protein bound. The Stop Solution changes the color from blue to yellow, and the intensity of the color is measured at 450 nm.

Components

1. Antibody-coated ELISA Plate (Item A) - 96 wells (12 strips x 8 wells) coated with specific capture antibody.
2. 20x Wash Buffer (Item B) – RABWASH4: 25 ml of 20x concentrated solution.
3. Target Protein Standard (Item C) - 2 vials, recombinant protein.
4. Assay/Sample Diluent Buffer/s: See current Certificate of Analysis
5. Biotinylated Detection Antibody (Item F) 2 vials of biotinylated detection antibody (each vial is enough to assay half a microplate).
6. HRP-Streptavidin (Item G) – RABHRP5: 200 µl of concentrated HRP-conjugated streptavidin.
7. ELISA Colorimetric TMB Reagent (HRP Substrate, Item H) – RABTMB3: 12 ml of 3, 3', 5, 5'-tetra-methylbenzidine (TMB) in buffer solution.
8. ELISA Stop Solution (Item I) – RABSTOP3: 8 ml of 0.2 M sulfuric acid.

Reagents and Equipment Required but Not Provided.

1. Microplate reader capable of measuring absorbance at 450 nm. ✓
2. Precision pipettes to deliver 2 µl to 1 ml volumes. ✓
3. Adjustable 1-25 ml pipettes for reagent preparation. ✓
4. 100 ml and 1 liter graduated cylinders. ✓
5. Absorbent paper. ✓
6. Distilled or deionized water. ✓
7. SigmaPlot® software (or other software which can perform four-parameter logistic regression models). ✓
8. Tubes to prepare standard or sample dilutions. ✓

Precautions and Disclaimer

This product is for Research Use Only. Not for Use in Diagnostic Procedures. Please consult the Safety Data Sheet for information regarding hazards and safe handling practices.

Preparation Instructions

1. Bring all reagents and samples to room temperature (18–25 °C) before use.
2. Assay/Sample Diluent Buffer dilution: See current Certificate of Analysis for dilution instructions.
3. Sample dilution: See current Certificate of Analysis for dilution instructions and recommendations. Note: Levels of the target protein may vary between different specimens. Optimal dilution factors for each sample must be determined by the investigator.
4. Preparation of target protein standards: See current Certificate of Analysis for dilution instructions.
5. If the Wash Buffer (20x) (Item B) contains visible crystals, warm to room temperature and mix gently until dissolved. Dilute 20 ml of Wash Buffer concentrate into deionized or distilled water to yield 400 ml of 1x Wash Buffer.

14.11 Anexo 11. Procedimiento técnico

2

6. Preparation of Biotinylated Detection Antibody: See current Certificate of Analysis for dilution instructions.

7. Dilution of HRP-Streptavidin concentrate (Item G): See current Certificate of Analysis for dilution instructions.

Storage/Stability

Store the kit at -20°C . It remains active for up to 1 year. Avoid repeated freeze-thaw cycles.

The reconstituted standard should be stored at -20°C or -70°C (-70°C is recommended). Opened microplate strips or reagents may be store for up to 1 month at $2-8^{\circ}\text{C}$. Return unused wells to the pouch containing desiccant pack and reseal along entire edge.

Procedure

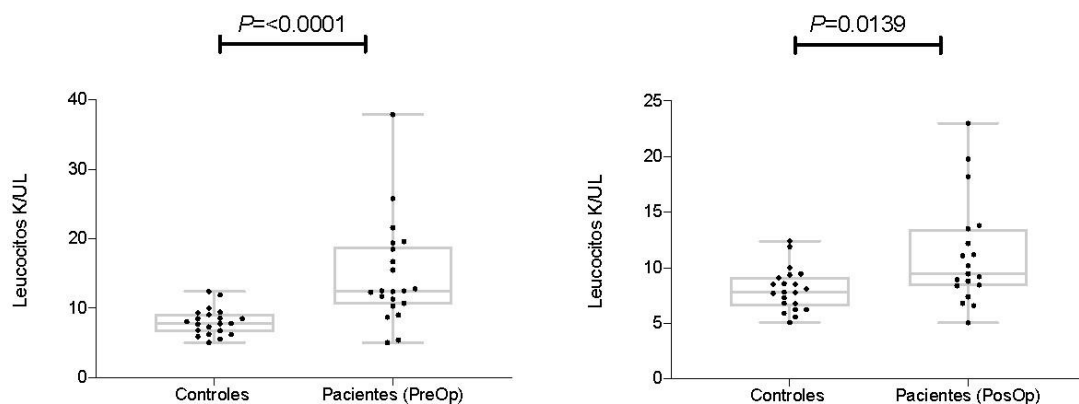
1. Bring all reagents and samples to room temperature ($18-25^{\circ}\text{C}$) before use. It is recommended that all standards and samples be run at least in duplicate.
2. Add $100\ \mu\text{l}$ of each standard (see Preparation, step 4) and sample into appropriate wells. Cover wells and incubate for 2.5 hours at room temperature or overnight at 4°C with gentle shaking.
3. Discard the solution and wash 4 times with 1x Wash Solution. Wash by filling each well with Wash Buffer ($300\ \mu\text{l}$) using a multichannel pipette or autowasher. Complete removal of liquid at each step is essential to good performance. After the last wash, remove any remaining Wash Buffer by aspirating or decanting. Invert the plate and blot it against clean paper towels.
4. Add $100\ \mu\text{l}$ of 1x prepared Biotinylated Detection Antibody (see Preparation, step 6) to each well. Incubate for 1 hour at room temperature with gentle shaking.
5. Discard the solution. Repeat the wash as in step 3.
6. Add $100\ \mu\text{l}$ of prepared HRP-Streptavidin solution (see Preparation, step 7) to each well. Incubate for 45 minutes at room temperature with gentle shaking.
7. Discard the solution. Repeat the wash as in step 3.
8. Add $100\ \mu\text{l}$ of ELISA Colorimetric TMB Reagent (Item H) to each well. Incubate for 30 minutes at room temperature in the dark with gentle shaking.
9. Add $50\ \mu\text{l}$ of Stop Solution (Item I) to each well. Read at $450\ \text{nm}$ immediately.

Results

Calculations

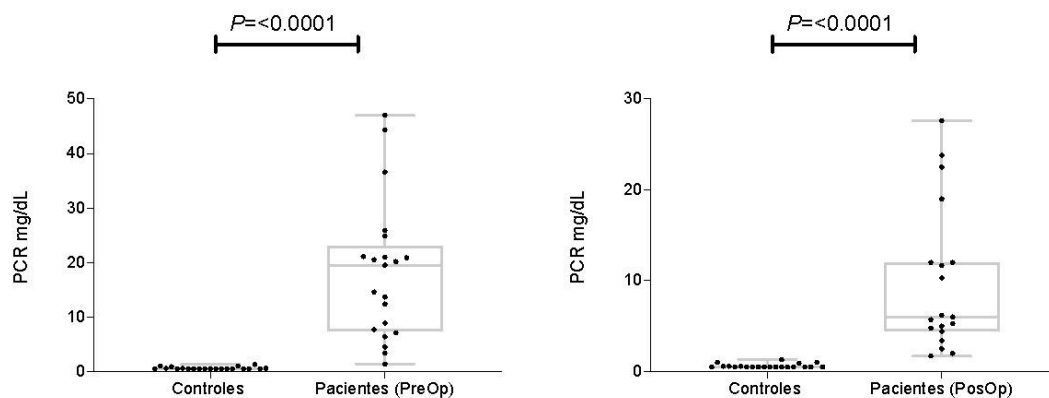
Calculate the mean absorbance for each set of duplicate standards, controls, and samples, and subtract the average zero standard optical density. Plot the standard curve using SigmaPlot software, with standard concentration on the x-axis and absorbance on the y-axis. Draw the best-fit curve through the standard points.

14.12 Anexo Prueba U de Mann Whitney para Leu. pre y posoperatorio



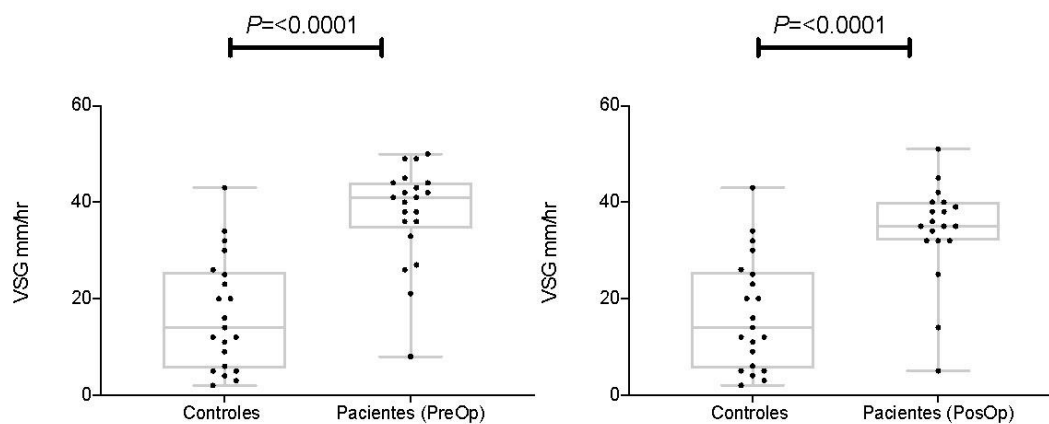
Prueba U de Mann Whitney
Cajas y bigotes con media

14.13 Anexo Prueba U de Mann Whitney para PCR pre y posoperatorio



Prueba U de Mann Whitney
Cajas y bigotes con media

14.14 Anexo Prueba U de Mann Whitney para VSG pre y posoperatorio



Prueba U de Mann Whitney
Cajas y bigotes con media

14.15 Anexo Prueba de Wilcoxon para Dímero – D

	Casos (n=13)	Controles (n=3)	Valor de p
D-D Preoperatorio	12,565 (12,135-38,804)	52,739 (41,904-59,236)	0.189
D-D Postoperatorio	12,532 (12,106-69,585)	NA	NA
Valor de p	0.374		
Resultados reportados en mediana y rango intercuartil			

**Monterrey, Nuevo León a
20 de Enero de 2020.**

J.A.V.C

Tesis_Final.pdf

INFORME DE ORIGINALIDAD

39%

INDICE DE SIMILITUD

27%

FUENTES DE INTERNET

9%

PUBLICACIONES

25%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

Submitted to Universidad Autónoma de
Nuevo León

Trabajo del estudiante

17%

2

docplayer.es

Fuente de Internet

4%

3

scielo.sld.cu

Fuente de Internet

3%

4

analisisinstrumental68.blogspot.com

Fuente de Internet

3%

5

icmphilly.com

Fuente de Internet

1%

6

eprints.uanl.mx

Fuente de Internet

1%

7

www.webconsultas.com

Fuente de Internet

1%

8

moam.info

Fuente de Internet

<1%



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UANL.
Presente.-

Por medio de la presente me permito enviarle un cordial saludo, así mismo hacer de su conocimiento que el Dr. Juan Arturo Villa Chavarría, ex residente de esta Especialidad realizó su tesis de manera satisfactoria bajo la dirección del Dr. med. Carlos Alberto Acosta Olivo, Coordinador de Investigación del Servicio.

Así mismo se hace constar que obtuvo el 39% de similitud en la "Plataforma Turnitin".

Sin otro particular por el momento, quedo a sus distinguidas órdenes.

Atentamente
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, N.L., a 20 de abril del 2021

Dr. med. Santiago de la Garza Castro
Coordinador de Posgrado del Servicio

CLÍNICA DE ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA

Calle I. Madero Pte. s/n. y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,
Monterrey, N.L. Mexico Apartado Postal 1-4469 Tels.: 8347-6698 y 8333-5456
serviciotraumatologiahu@gmail.com